FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1911

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

LA TUBERCULINE

Dans le Diagnostic et le Traitement

EN PARTICULIER de la TUBERCULOSE PULMONAIRE

par

ANDRÉ MAIGNIEN

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

Né le 14 Juillet 1886, à Ancenis (Loire-Inférieure)

Sous la présidence de M. le Professeur GILBERT

NANTES

Imprimerie A. DUGAS, 5, quai Cassard

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	P. MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	CHAUFFARD. GILBERT. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	G. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNE.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD.	DESGREZ.	LENORMANT.	PROUST.
BERNARD.	DUVAL (Pierre).	LEQUEUX.	RATHERY.
BRANCA.	GOUGEROT.	LÉRI.	RETTERER.
BRINDEAU.	GRÉGOIRE.	LOEPER.	RICHAUD.
BROCA (André).	GUENIOT.	MACAIGNE.	ROUSSY.
BRUMPT.	GUILLAIN.	MAILLARD.	ROUVIÈRE.
CAMUS.	JEANNIN.	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CARNOT.	JOUSSET (André).	MULON.	SICARD.
CASTAIGNE.	LABBE (Marcel).	NICLOUX.	TERRIEN.
CHEVASSU.	LANGLOIS.	NOBÉCOURT.	TIFFENEAU.
CLAUDE.	LAIGNEL-LAVASTINE.	OKINCZYC.	ZIMMERN.
COUVELAIRE.	LECENE.	OMBREDANNE.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR
ET DE MON FRÈRE

A MON PÈRE

A MA MÈRE

AUX MIENS

A NOTRE VÉNÉRÉ MAÎTRE

LE DOCTEUR TEILLAIS

Professeur libre d'Ophtalmologie
Membre du Conseil départemental d'Hygiène
Officier de la Légion d'Honneur

qui fut toujours notre Maître très cher,

Témoignage de respectueux dévouement.

A NOS MAÎTRES

MESSSIEURS LES PROFESSEURS DE L'ECOLE DE MÉDECINE

DE NANTES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAPPIN

Directeur de l'Institut Pasteur de la Loire-Inférieure
Professeur de Bactériologie à l'Ecole de Médecine

dont nous avons eu l'honneur d'être le préparateur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUXEAU

Professeur de Physiologie à l'Ecole de Médecine

dont nous avons eu l'honneur d'être l'aide
des travaux de physiologie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AMÉDÉE MONNIER

Médecin des Hôpitaux de Nantes
Professeur d'Anatomie à l'Ecole de Médecine

dont nous eûmes l'honneur d'être l'interne
et l'aide d'anatomie durant deux années.

Témoignage de respectueuse gratitude.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX
MESSIEURS LES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DES HÔPITAUX
DE NANTES

Monsieur le Professeur VIGNARD
Monsieur le Professeur MALHERBE
Monsieur le Professeur EMILE BUREAU

dont nous fûmes l'externe.

Monsieur le Docteur HOUEIX DE LA BROUSSE
Monsieur le Docteur BIAUTÉ
Monsieur le Docteur SÉBILLEAU
Monsieur le Docteur BRELET
Monsieur le Docteur LÉCUYER
Monsieur le Docteur MAHOT
Monsieur le Professeur MAURICE BUREAU

dont nous eûmes l'honneur d'être
successivement l'interne.

Témoignage de sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CASTAGNARY

Médecin suppléant des Hôpitaux de Nantes

Témoignage de vive reconnaissance
et de sincère amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR OLLIVE

Professeur de Clinique Médicale à l'Ecole de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Nantes

dont nous fûmes l'externe et l'interne, et qui voulut bien nous guider de ses conseils dans nos essais d'intra-dermo-réaction à la tuberculine.

Témoignage de sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR U. MONNIER

Professeur de Clinique Médicale à l'Ecole de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Nantes

dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne.

Témoignage de vive reconnaissance pour toutes les attentions qu'il a eues pour nous et pour les conseils qu'il a bien voulu nous donner pour nos essais de tuberculinothérapie.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Avec l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

L'étude de la tuberculose, en particulier de la tuberculose pulmonaire, nous a toujours profondément passionné. Durant les deux années pendant lesquelles nous fûmes préparateur de bactériologie près l'Ecole de Médecine de Nantes, chaque jour nous donna l'occasion d'étudier de façon toute spéciale la bactériologie et l'anatomie pathologique des lésions tuberculeuses. Plus tard aide d'anatomie, nous pouvons en étudier l'anatomie macroscopique. Externe dans le service de M. le Professeur Ollive, nous assistons à ses essais d'ophtalmo-réaction. Interne dans le même service de clinique, nous pratiquons des essais personnels d'intra-dermo-réaction. L'hiver dernier, 1910-1911, notre vénéré Maître, M. le Professeur U. Monnier, nous permet, après des essais infructueux du sérum antituberculeux de Marmorek, de tenter la tuberculinothérapie sur vingt-huit malades de son service.

Qu'il nous soit permis dans ces lignes de remercier tout particulièrement Messieurs les Professeurs de clinique Ollive et U. Monnier pour la

bienveillance et les conseils qu'ils n'ont jamais cessé de nous prodiguer.

L'étude de la tuberculine, qui nous a servi de sujet de thèse, n'est pas une question neuve. Bien au contraire, la seule bibliographie des travaux qui ont trait à la tuberculine, demanderait des volumes pour être complète. Mais de l'ensemble de tous les travaux qui se succèdent depuis vingt ans, il est impossible de déduire des conclusions nettes, irréfutables, sur l'efficacité du produit.

Nous n'avons pas dans cet ouvrage la prétention de trancher la question.

Notre statistique est peu élevée. Mais si nos conclusions ne sont pas enthousiastes, elles s'appuient du moins sur des observations sincères et non flattées.

Par l'historique, que quelques uns trouveront excessif, nous avons voulu établir l'indécision forcée de notre esprit qui suivit l'étude des travaux antérieurs. La liste des nombreuses tuberculines n'était pas faite pour diminuer notre incertitude.

Nous nous sommes adressés à la tuberculine primitive de Koch, comme étant la mieux connue, celle dont l'expérimentation a été la plus complète.

Nous avons divisé notre ouvrage en quatre parties :

Dans la première, nous avons fait l'historique succinct des tuberculines.

Dans la seconde, nous avons étudié la préparation des principales tuberculines, leur emploi, leur mode d'action.

Dans la troisième, se place l'étude des différents procédés employés pour le diagnostic de la tuberculose à l'aide de la tuberculine, et leurs résultats (dont nos propres essais).

Dans la quatrième, l'étude du traitement de la tuberculose pulmonaire par la tuberculine, notre statistique, nos observations, nos conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Historique

La découverte de Koch et ses conclusions

Il faut avoir vécu de la vie intime des phtisiques et de leurs malheureuses familles pour comprendre l'enthousiasme débordant d'espoir qu' accueillit les paroles de Robert Koch, le 4 août 1890, au Congrès International des Sciences médicales de Berlin.

« J'ai trouvé, disait le savant, des substances « qui arrêtent le développement des bacilles tuber- « culeux non seulement dans les tubes à culture, « mais encore dans l'organisme des animaux. Toutes « les expériences sur la tuberculose sont excessi- « vement longues »....

« Un résultat est acquis pourtant : le cochon « d'Inde, animal excessivement sensible à la tuber- « culose devient réfractaire, lorsqu'on le traite par « une de ces substances, à l'inoculation du virus « tuberculeux. Cette même substance arrête com-

« plètement le processus morbide lorsqu'on l'injecte « à un cobaye arrivé déjà à un degré avancé de « tuberculose et cela sans inconvénient aucun pour « l'organisme. . . . . »

On allait guérir ! Ce savant, auquel on devait déjà tant de belles découvertes, avait donc résolu le grand effort médical de la fin du XIXe siècle. La tuberculose allait être arrêtée dans son infiltration toujours grandissante, tellement grandissante qu'on pouvait se demander si ce n'était pas là plus qu'une maladie, mais le terme ultime de déchéance de nos races. Peste, choléra, variole, trouvaient dans des efforts suraigus, passagers, des obstacles à leur marche envahissante. On rétrécissait leurs limites, on détruisait leurs foyers. Comme après ces guerres, meurtrières sans doute, mais que l'histoire parait démontrer comme des saignées salutaires, on en sortait plus vivace et comme régénéré. Contre la tuberculose au contraire, tout effort semblait vain. Les germes, non seulement gagnaient les pays épargnés jusque-là, mais apparaissaient masqués sous des affections diverses. Les principes hygiéniques du traitement de la maladie portaient, comme un semis dans les campagnes, les germes du mal. Et il faut avoir vu les siens, gagnés les uns après les autres par la phtisie, implorant tous les modes de traitement, vous reprochant votre impuissance ; il faut avoir connu les espérances d'un jour détruites le en-

demain, les chagrins, les désastres, qui viennent annihiler des années d'efforts stériles et de tentatives vaines pour comprendre cette admiration, mêlée d'espoir, qui accueillit les paroles mémorables de Robert Koch.

« Si les espérances qui découlent de ces essais » venaient à se réaliser, on pourra appliquer aux » autres maladies les principes qui ont servi de » base à ma découverte... »

Les études de Robert Koch allaient bientôt sortir du laboratoire et se poursuivre à l'hôpital. Libherzt et Pfühl exécutent des expériences sous sa direction dans les cliniques de MM. Brieger, U. Levy, Fraentzel et von Bergmann.

Vers le milieu du mois de novembre 1890, nouvelle communication à la presse. Koch y parle des effets physiologiques de son remède sur l'homme sain et sur l'homme tuberculeux à la suite d'injections sous la peau.

« A doses égales, dose toujours faible, le re- » mède produit peu ou pas d'effet sur l'homme » sain, tandis que sur le tuberculeux il détermine » une réaction fébrile, énergique, et une réaction » inflammatoire autour des lésions tuberculeuses. » Si l'affection siège à la peau comme dans » le lupus, la partie malade se gonfle, rougit et » une sérosité plus ou moins abondante se con- » crète à la surface ; si elle siège dans les os, » les articulations, les ganglions lymphatiques, ces

» régions deviennent chaudes, tendues et dou-
» loureuses.

» Des réactions, analogues bien qu'invisibles,
» s'établissent autour des tubercules contenus dans
» les organes profonds...

» Grâce à la réaction générale, le remède peut
» servir de pierre de touche pour le diagnostic.

» Grâce à ses effets locaux le remède exerce
» une action curative. En augmentant artificiel-
» lement la richesse du tissu tuberculeux en subs-
» tance nécrosante, la nécrose s'étend alors davan-
» tage, et les conditions de nutrition deviennent
» ainsi plus défavorables pour le bacille qu'elles
» ne le sont d'habitude. De plus les tissus devenus
» nécrosiques dans une étendue plus grande, se
» désagrègent, se détachent, et entraînent avec
» eux les bacilles inclus, partout où les circons-
» tances le permettent, pour les éliminer au de-
» hors.....

» C'est précisément dans sa puissance à provo-
» quer de telles modifications que consiste l'action
» du remède. Lorsque les tubercules occupent la
» peau ou les muqueuses, l'élimination aura lieu
» d'elle-même ; lorsqu'ils occupent le poumon, il
» faudra viser à augmenter l'énergie et la rapidité
» de l'expectoration..... »

A l'annonce de ces résultats, des échantillons du remède, de la lymphe de Koch, sont demandés de tous les côtés. Mais les essais sont loin d'être

satisfaisants. Et quand enfin Koch sort de son silence, dont la cause remonte, dit-on, au Gouvernement prussien, pour annoncer que son remède est « un extrait glycériné de cultures pures de tuberculose », l'enthousiasme du début fait place à l'inquiétude et au désappointement. Koch n'a donc fait que suivre les essais de Daremberg, Grancher et Martin, Courmont et Dor, Richet et Héricourt, essais préconisés par les travaux de Toussaint et Chauveau, Pasteur, Arloing, Charrin, Salmon et Smith.

Les Précurseurs de Koch

Daremberg résume les idées de ces précurseurs, quand à l'Académie de Médecine, le 25 septembre 1883, il dit :

« L'influence des milieux de culture sur la pros-
» périté du microbe est fondée sur des faits qui
» la rendent vraisemblable. Les expériences de
» Pasteur, Charrin, Chamberland et Roux, nous
» font voir quels faibles changements il suffit
» d'introduire dans des milieux cultivables ; soit
» pour empêcher les microbes de vivre : ce qui est
» la stérilisation ; soit en rendant leur vie pos-
» sible, sans qu'ils répandent autour d'eux l'in-
» fection : ce qui est l'atténuation. Aussi nous
» pouvons regarder la virulence comme une pro-
» priété qui n'est pas toujours identique à elle-

» même et d'une puissance invariable, comme » étant l'expression des modalités diverses des » infiniment petits, sans cesse influencée par les » qualités physico-chimiques essentiellement changeantes des milieux organiques.

» En appliquant ces données au microbe de la » tuberculose on verra que si le milieu dans lequel » il tombe ne lui est pas favorable, il ne se développera pas : si le milieu est insuffisant, il se » produira une tuberculose limitée sans tendance » à la généralisation. Si au contraire le milieu » est absolument favorable, la tuberculose se généralisera.

» Et chez le même individu à diverses phases » de sa vie, on pourra voir ses milieux se modifier » dans le sens de l'atténuation ou de la généralisation, et sa tuberculose présenter des poussées » et des arrêts successifs.....

» ... Dans la thérapeutique spéciale de la tuberculose déclarée, il faudra toujours être guidé par » les principes de la médecine traditionnelle : » refaire le terrain. Et surtout il importe de rejeter » bien loin les exagérations parasiticides ; il ne » faut pas chercher à tuer le bacille, comme l'ont » fait Fraentzel et Leyden, parce que si l'on tue » les microbes existants, sans modifier sensiblement le terrain sur lequel ils se développent, » d'autres microbes viendront immédiatement » prendre la place de ceux que l'on vient de dé-

» truire, et l'on n'aura effectué qu'un travail de » Pénélope. Dans cette chasse aux microbes seuls, » il ne suffit pas de tuer les germes du dedans, » il faudrait marcher dans la voie indiquée par » Pasteur, dans ses magnifiques travaux sur les » virus atténués. Ou bien encore il faudra chercher » des substances décomposables dans l'économie » et qui empêchent pendant longtemps la proli- » fération du microbe tuberculeux, comme le » fait l'argent pour l'Aspergillus niger, ou bien » on tâchera de produire des milieux de culture » qui s'épuiseront rapidement... »

C'est en suivant cette voie que Grancher et Martin, en 1889, ont essayé de vacciner des lapins contre la tuberculose, à l'aide de cultures aviaires vieilles de deux ans, sans résultats favorables d'ailleurs.

Courmont, dans une communication à la Société de Biologie, le 21 décembre 1889, déclare que le bacille tuberculeux sécrète un poison soluble, favorisant l'action du microbe, de sorte que les cobayes inoculés avec le produit soluble meurent plus vite que les cobayes témoins, lorsqu'on donne aux uns et aux autres la même infection tuberculeuse.

Richet et Héricourt, le 15 novembre 1890, à la même Société de Biologie, rapportent leurs expériences, qui datent du 5 avril 1890, sur des chiens et des lapins. Le liquide chimique des

cultures tuberculeuses, sans microbes vivants, pourrait vacciner contre la tuberculose.

C'est encore Courmont et Dor, qui, le 27 novembre 1890, à la Société des Sciences médicales de Lyon, cherchent à vacciner des lapins à l'aide « des poisons solubles sécrétés par les bacilles de culture ».

Lépine, le 29 novembre 1890, qui injecte sans succès le filtrat des crachats de phtisiques, traités par l'eau et l'alcool, dans le but de vacciner le cobaye.

Koch avait donc des précurseurs, mais des précurseurs qui se bornaient à exposer leurs résultats sans hypothèses prématurées. Malgré tout, son œuvre reste immense, et c'est à lui que l'on doit de connaître les substances toxiques actives du bacille tuberculeux et le parti que l'on peut en retirer.

Les premiers résultats du traitement par la tuberculine.

Deux mois après ses essais sur l'homme, Koch ne craignit pas d'annoncer que la phtisie commençante pouvait être guérie de façon certaine à l'aide de son remède. Les phtisiques pris au début n'avaient plus au bout de quatre à six semaines ni toux, ni expectoration, ni sueurs, ni fièvre. Leur poids augmentait. Même des malades, por-

teurs de cavernes, avaient été considérablement améliorés. Après huit semaines de traitement, les médecins de Berlin annonçaient déjà treize guérisons.

« On se demande, dit G. Daremberg, si au milieu » de l'affolement général, ils avaient oublié que » la tuberculose pulmonaire met non pas huit se- » maines, mais huit ans pour se guérir, quand » elle se guérit ».

Dès le 18 novembre 1890, on apprend qu'il y a des cas de mort, après injection de tuberculine. Le 20 novembre, les docteurs Lévy et Fraentzel sont moins affirmatifs dans leurs appréciations favorables ; le 25 novembre, Von Bergmann signale des récidives chez des malades guéris; le 27, qu'il n'y a pas encore un seul cas de guérison.

Le 14 janvier 1891, Wirchow, devant la Société de Médecine de Berlin, démontre que les tissus tuberculeux de l'homme sont rarement nécrosés par la tuberculine. Le plus souvent ils sont le siège d'une inflammation aiguë, interstitielle et épithéliale qui s'étend autour des lésions actuelles pour préparer dans le voisinage de nouveaux tubercules et la dissémination des bacilles dans l'organisme.

Il montre dans les viscères, sur les séreuses, une éruption de granulations miliaires fraîchement écloses à la suite d'inoculations de tuberculine. Lorsqu'il y a eu nécrose on voit des acci-

dents terribles, ulcération d'un vaisseau avec hémoptysie foudroyante, perforation de la plèvre et pneumothorax, etc...

Bondet et Courmont rapportent, en avril 1891, des résultats des moins engageants. Rumpf de Marbourg, Fraenkel, signalent des pleurésies, Chauffard, Cornil des néphrites ; Besnier, Vidal, Hallopeau de l'endocardite ; Lannelongue des épanchements articulaires ; Baumgarten, Iarisch, des cas de mort subite. Wespthalen prétend que les injections de tuberculine réveillent les foyers anciens de tuberculose; Bezold, cite le cas d'un malade atteint de tuberculose pulmonaire, et chez qui se développe une otite moyenne tuberculeuse, amenant une méningite et la mort. Hénocque, Grawitz, voient l'oxyhémoglobine du sang diminuer.

La réaction générale est partout signalée comme très grave. La température s'élève à 39°, 40° degrés ; on constate des étouffements, des vomissements, des douleurs de la tête et des membres, du délire, de la diarrhée, des hémoptysies abondantes ; et les malades qui réclamaient à grands cris le traitement par la tuberculine ne veulent plus le continuer.

Les réactions locales au point d'injection sont fortes et douloureuses. Dans les foyers les râles augmentent. Schwann, Stiller, Semnola, Kartulis, Burckart, Daremberg considérent la tuberculine

comme un poison violent, tel qu'on en rencontre à chaque pas parmi les substances provenant de la vie et de la désassimilation des microbes. Ewald, Krause, Langlois, Rosenbach, ne voient pas d'avantage à l'emploi de la lymphe de Koch.

Toutefois Rosenfeld, Prior, améliorent, disent-ils, presque tous leurs tuberculeux. Turban, de Davos, améliore ses tuberculeux du début, mais en employant des précautions infinies. Wolf, Senator prétendent que les accidents proviennent de l'emploi immodéré de la tuberculine. Baccelli, en commençant par des doses très faibles 0,001 centimètre cube, prétend avoir obtenu par injections intraveineuses des améliorations appréciables.

Mais de nouveaux accidents sont signalés chaque jour, et Daremberg dans son livre sur « *Le traitement de la phtisie pulmonaire* » de conclure :

« Ni les expériences de laboratoire, ni les ré-
» sultats de la clinique ne semblent devoir accor-
» der actuellement à la tuberculine la moindre
» valeur dans le traitement de la tuberculose, et
» il est regrettable que tant de malheureux phti-
» siques aient été éprouvés ou considérablement
» avancés par cette médication intempestive. »

Les espoirs du Conseil central de Médecine allemand n'avaient donc plus raison d'être. Le nouveau remède qui devait être propriété d'Etat et vendu au profit du Trésor, ne réalisait pas, loin de là, les succès promis.

Le 22 octobre 1891, Koch se décide à donner la technique qu'il a employée pour obtenir la tuberculine. Roux et Mentchnikoff, Charrin, Salomomsen, l'avaient d'ailleurs en partie devinée.

Mais à l'enthousiasme du début succède comme une rancune d'avoir laissé trop d'espoirs naître en vain. Le traitement par la tuberculine n'est plus continué que par quelques fidèles de Koch et qui attendent des résultats plus probants avant de les publier, Eichberg, Bertschinger, Hess, Klein, Secchi, Spengler.

La tuberculine est surtout étudiée au point de vue médecine expérimentale et dans les laboratoires.

Les premiers résultats de la tuberculine employée pour le diagnostic.

Des travaux publiés comme des observations cliniques, il résulte de façon évidente que la lymphe de Koch est douée d'une affinité toute particulière pour la lésion tuberculeuse. Réaction générale et réaction locale sont en apparence bien spéciales aux tuberculeux. Les sujets sains ne réagissent pas ou très peu. La deuxième hypothèse de Koch se réalise : « La tuberculine peut servir » de pierre de touche pour le diagnostic de la » tuberculose. »

Tous les efforts sont dirigés dans cette voie.

Dès 1890, Landouzy entrevoit l'importance de la méthode. Les expériences d'Arloing, Rodet et Courmont précisent les symptômes de la réaction générale ; Fraentzel, Turban, ceux des modifications locales.

Mais Leyden, Rémond, Billroth, Crock, Péan, signalent des faits troublants. Des tuberculeux avérés ne réagissent pas ; des individus, sains en apparence, présentent au contraire des réactions avec de faibles doses de lymphe. Goldschmitt trouve la réaction positive chez des lépreux ; Strauss, Tissier, chez des syphilitiques. Plus troublants encore sont les faits de Buchner, Rœmer, Klemperer, Bouchard et Charrin.

Des toxines microbiennes diverses, autres que celles du bacille de Koch, la pneumo-bacilline, la pyocyanine déterminent des réactions analogues à celles de la tuberculine chez des phtisiques. Daremberg injecte du sérum sanguin, du sérum artificiel, et des élévations analogues de température se produisent. La tuberculine n'a donc rien de spécifique, et des humeurs, des toxines quelconques peuvent donner les mêmes résultats diagnostiques.

Cependant les expériences entreprises sur les animaux par Nocard et de nombreux vétérinaires, Barrier, Gravitz, Guttmann, Eber, Bang, tendent en faveur de la spécificité ou tout au moins de la supériorité manifeste de la tuberculine sur les autres substances.

Denison en Angleterre, Von Rück en Amérique, Bang, Barrier, Beaumont en France, dès 1894-1895, rapportent des résultats probants.

Aux Etats-Unis, Kilborne, Schrœder et Smith, sur un troupeau de soixante bœufs, affirment que la tuberculine s'est montrée rarement en défaut ; dans cinq cas pourtant on ne trouve de lésions que dans les seuls ganglions rétro-pharyngiens.

Mais Nocard est l'apôtre le plus persuasif.

Dès 1895, il formule les propositions suivantes :

I. — La tuberculine possède à l'égard des bovidés tuberculeux une action spécifique incontestable, se traduisant surtout par une forte élévation de température.

II. — L'injection d'une forte dose (trente à quarante centigrammes, suivant la taille) provoque ordinairement chez les tuberculeux une élévation de température comprise entre 1 degré 5 et 3 degrés centigrades.

III. — La même dose injectée à des bovidés non tuberculeux ne provoque aucune réaction appréciable.

IV. — La durée et l'intensité de la réaction ne sont pas en rapport avec le nombre et la gravité des lésions.

En 1895, Nocard fait à Chartres une conférence sur la tuberculine. Cette conférence est

suivie par l'examen de deux vaches qui avaient été préalablement soumises à l'épreuve de la tuberculine.

L'une de ces vaches est en très mauvais état, véritablement phtisique ; elle présente de la toux fréquente, la gêne de la respiration et tous les autres symptômes de la phtisie. Un grand nombre de vétérinaires confirment ce diagnostic. Mais à leur grand étonnement, l'injection de la tuberculine ne provoque chez l'animal aucune réaction : la température qui précédemment oscillait entre 38°,3 et 38°,5, n'a pas dépassé 38°,6, dans les vingt-quatre heures qui ont suivi l'injection.

L'autre vache au contraire est une superbe vache normande, âgée de 8 ans, en très bon état de graisse et ne présentant à l'examen clinique aucun signe de tuberculose. Cependant, à l'étonnement non moins grand de l'assemblée, la tuberculine provoque chez l'animal la réaction la plus nette : de 38°,4, moyenne des jours précédents, sa température s'est élevée à 41°,1 ; elle était encore supérieure à 40°, vingt-quatre heures après l'injection ; elle avait donc fourni une hyperthermie de 2°,7.

En dépit de l'examen clinique et en s'appuyant sur les résultats donnés par la tuberculine, Nocard affirme que la première vache, malgré son mauvais aspect, n'est pas tuberculeuse, et que la deuxième l'est malgré ses belles apparences.

Les deux animaux sont immédiatement sacrifiés. On trouve chez le premier des kystes hydatiques en grande quantité et très volumineux dans les deux poumons et le foie, mais nulle part aucune lésion tuberculeuse ; chez le second des kystes beaucoup plus petits, mais en outre des tubercules miliaires dans les poumons, et tous les ganglions du médiastin farcis de tubercules.

La tuberculine dénonce donc des lésions tuberculeuses inaccessibles à tout autre moyen de diagnostic; elle est restée indifférente à des lésions formidables, mais non tuberculeuses du poumon et du foie.

A la suite de ces faits, le 25 février 1896, le Ministre de l'Agriculture consulte l'Académie sur la question de savoir quelle est la valeur de la tuberculine comme moyen de diagnostic de la tuberculose bovine. Une commission, composée de MM. Chauveau, Leblanc, Mégnin, Nocard, Strauss, Trasbot et Weber, conclut que la tuberculine est un moyen précieux pour établir le diagnostic de la tuberculose bovine et qu'il y a tout intérêt à recommander son emploi.

Mais les vétérinaires ne sont pas tenus aux mêmes réserves que les médecins. Malgré les résultats donnés, peu de médecins essayent la tuberculine comme moyen de diagnostic. Poncet, dans les tuberculoses chirurgicales, prétend en avoir obtenu des renseignements exacts, mais Verneuil n'est pas de cet avis.

En Allemagne Krause, Ewald, Lévy, Leyden, en Italie Guido, sont partisans du diagnostic par la lymphe de Koch. En France, Weil, de Lyon, n'a pas d'accidents en employant des doses minimes, mais aussi pas de résultats. Hutinel conclut, à la suite de ses observations sur les enfants, que la tuberculine est le réactif par excellence de la tuberculose pulmonaire infantile. Strauss donne la tuberculine à la dose de 0,01 centigramme pour le diagnostic. Enfin Grasset et Védel, à l'Académie de Médecine, le 25 février 1896, emploient des doses plus minimes, deux à trois dixièmes de milligramme, et concluent que les injections de tuberculine constituent un moyen inoffensif et très important de diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire. Les travaux se succèdent peu nombreux, timides ; Variot, Bissange, Borgeaud, Serrat, Combemale et Raviart, en France ; Feser, Friedrich, Kitt, Liebmann, en Allemagne ; Scharreswsky en Pologne ; Lusson en Angleterre ; Paquin, Taylor en Amérique.

Les autres tuberculines de Robert Koch
Les résultats

La plupart des cliniciens restent opposés à la tuberculine et quand Robert Koch, le 1er avril 1897, publie le résultat de ses nouvelles recherches, expose la technique de ses nouvelles préparations

de tuberculine, TA, TO, TR, il reçoit, même de ses confrères allemands, un accueil des plus froids.

Autrefois Koch préparait sa tuberculine à l'aide de dilutions d'un extrait glycériné ; aujourd'hui il prépare la nouvelle après avoir trituré les bacilles.

Buchner l'accuse de plagiat et prétend avoir décrit cette trituration mécanique depuis plusieurs années.

Des objections plus graves s'élèvent bientôt contre les nouvelles préparations. L'échec de sa première tuberculine n'a pas empêché Koch d'employer les mêmes procédés de mise en scène.

« Je crois pouvoir affirmer, dit-il, qu'il est im-
» possible de perfectionner la préparation elle-
» même..... Il est impossible d'espérer de meilleurs
» résultats à ce point de vue, et nous avons obtenu
» tout ce qu'on peut attendre des cultures des ba-
» cilles de la tuberculose. ....»

Une maison de Paris ayant demandé l'autorisation de vendre en France la nouvelle tuberculine de Koch, le Ministre de l'Intérieur demande l'avis de l'Académie de Médecine.

Dans la séance du 25 mai 1897, Nocard, qu'on ne peut accuser de partialité, au nom de la Commission des sérums, lit son rapport :

« Tous les échantillons du nouveau produit que
» nous avons examiné, dit M. Nocard, étaient
» troubles, et l'examen microscopique y montrait,
» en quantité notable, des bactéries et des levures.

» Ces organismes ne nous ont pas paru pathogènes,
» mais si le mode de fabrication permet la pénétra-
» tion de microbes non pathogènes, quelle garantie
» offre-t-il contre ceux qui sont dangereux ?... »

Cette faute apportée à la fabrication de la tuberculine fut souvent reprochée à Koch. Von Nencky, Von Maczensky et Von Logucki trouvent de nombreux pneumocoques, streptocoques, staphylocoques. Langerhans, au quinzième Congrès allemand de Médecine interne, signale un cas désastreux :

« Un maçon est atteint d'une légère laryngite tuberculeuse, avec infiltration du sommet gauche ; il n'y a pas de fièvre et l'état général est satisfaisant. Le cas paraît favorable à l'essai du traitement qui est commencé le 2 avril. Après la deuxième injection du remède apparaissent des frissons, de la fièvre, les signes locaux s'aggravent. Le malade meurt le 24 mai, avec une tuberculose miliaire et une aggravation considérable des lésions locales. »

La nouvelle tuberculine ne vaut donc pas mieux que l'ancienne. Ce sont les mêmes accidents. Maragliano, de Gênes, l'essaie chez l'homme et chez les animaux ; ses essais la lui font considérer comme inférieure à l'ancienne. Bouchard, le 12 juin 1897, déclare que c'est faire trop d'honneur à la tuberculine TR que de la discuter à la Société de Biologie.

Cependant, devant le peu de succès des autres méthodes de traitement, des essais sont encore

tentés. Les observations sont recueillies de tous côtés. Dauriac publie une statistique de quinze cas tous améliorés. Desplats, de Lille, affirme la médication utile et sans danger. Spengler est un partisan résolu de la TR : les réactions sont moins fortes qu'avec l'ancienne T. Bussénius, sur dix-neuf malades a de bons résultats, pas d'accidents. Schultze ne conclut ni dans un sens ni dans l'autre : il n'a pas constaté d'aggravation. Doutrelepont déclare que la TR est supérieure à l'ancienne tuberculine.

Muller, Herzfeld sont défavorables. Iesz, de Vienne, traite six malades. Pour lui la tuberculine TR ne possède aucune action immunatrice ou curative. Au contraire, il a constaté une aggravation rapide après les injections.

Mais de tous ces faits plus ou moins contradictoires se dégagent plus nettement les règles, les principes du traitement possible. On est allé trop vite avec la tuberculine primitive de Koch. Avec des doses très minimes de TR, les accidents se font plus rares. On évite de pratiquer les injections chez les fébricitants.

L'élan est donné. La tuberculine paraît moins terrible. Les fidèles de Koch publient leurs statistiques avec la tuberculine primitive. Rembold, le 30 novembre 1897, a traité 43 cas depuis six ans. Il a 18 décès, mais 12 améliorations et 13 guérisons. Witaker admet la valeur de la tuberculine ;

mais le traitement doit être fait avec persévérance. Il faut lentement établir la tolérance. Il prétend avoir pu injecter ainsi jusqu'à 1 gramme de tuberculine !

Pour la TR, les travaux surgissent de toutes parts. Campana, de Becker et Bruhat, Liebler, Romm, Schnabl, Solles, Mendez, Spiegel, Baudach, Boureau, Slawyck, Giao, Spengler, Freymuth, Letulle, Péron, Vaquier, pour la tuberculine. Bouniol, Huber, Werner contre la tuberculine. Mais, de façon générale, on peut conclure que les accidents signalés sont les mêmes qu'avec la tuberculine primitive de Koch. S'ils sont plus rares, on doit surtout le rapporter à la prudence montrée par tous ceux qui l'emploient. Ce n'est plus un remède miraculeux, mais un poison qui, bien manié, peut donner des résultats satisfaisants, comme les poisons végétaux employés dans la thérapeutique : la digitaline, par exemple.

Les nouvelles tuberculines. — Les résultats (1897-1905)

La tuberculine peut donc être un moyen thérapeutique, mais elle est difficile à manier. Des tentatives multiples sont faites pour la purifier, annihiler ses éléments dangereux, extraire les principes immunisants. Dès 1891, Hunter et Cheyne ont analysé la tuberculine de Koch, déterminé sa com-

position chimique. Ils essaient, en traitant la tuberculine par l'alcool absolu, d'en retirer les alcaloïdes qui seraient, pour Hunter, les sels toxiques, et d'en extraire les albumoses qui posséderaient les propriétés curatives.

Klebs, en 1891, essaie de fabriquer une tuberculocidine qui n'amènerait pas la nécrose des tissus et la dissémination des germes. Il essaie de faciliter l'administration de la tuberculine. La sienne peut être donnée par gouttes, par la voie stomacale. Mais si Ambler, Denison, Taylor publient des statistiques favorables (Denison a 23 cas satisfaisants, Taylor 39 malades améliorés), Baas, au contraire, n'a pas de bons résultats.

Weyl, Vesely tentent de modifier la tuberculine brute de Koch. Schweinitz fait usage de cultures atténuées de bacilles de Koch, puis, avec Dorset, modifie les substances du bouillon de culture. Bernheim chauffe les cultures des bacilles (1894-1895). Maragliano essaie, en modifiant la préparation de la tuberculine, de renforcer la valeur du sérum d'animaux réfractaires ou peu sensibles à la tuberculose. En 1895, Haentjens remarque que les bacilles bovins et humains ont des propriétés toxicologiques opposées. Il en tire de nouvelles tuberculines. En 1896, Hirschfelder à San-Francisco, oxydant la tuberculine de Koch par le peroxyde d'hydrogène, fabrique l'oxytuberculine, qui n'amènerait pas d'élévation de température.

En 1898, Behring, Arloing et Guinard modifient la tuberculine pour l'obtention de sérums antituberculeux.

Au Congrès international de Paris, Denys de Louvain, présente un nouveau produit dont il ne donnera la composition qu'en 1901, au Congrès de Londres ; tuberculine qui n'est que le liquide filtré de cultures pures de bacilles de la tuberculose, sans avoir été chauffé, évaporé ou concentré préalablement.

Toutes ces tuberculines ont leurs partisans et leurs détracteurs. Mais, en règle générale, elles ne semblent pas présenter d'avantages sérieux sur la tuberculine de Koch. Ce qui autorise Gœtsch, en 1901, à publier les résultats de dix années de traitement par la tuberculine primitive de Koch. Sur 224 tuberculeux, 125 sont guéris. Les règles de son traitement se résument ainsi : « Il ne faut pas ino-
» culer les tuberculeux fébricitants ; il ne faut pas
» élever la dose de tuberculine lorsque la dernière
» injection a déterminé une réaction fébrile ; il est
» nécessaire de faire garder le lit aux malades le
» jour de l'injection et même les jours suivants. »

Ce sont déjà les règles du traitement telles qu'on se les propose à l'heure actuelle.

En 1902, Engel dit qu'il ne faut attendre de bons résultats de ce traitement que dans le seul cas où l'imprégnation de l'organisme par les bacilles tuberculeux est des plus minimes ; ce qui serait indiqué

par l'intensité de la réaction à la tuberculine !

En France, Lescoat de Kerveguen, dans sa thèse, conclut qu'il n'existe encore aucun médicament spécifique de la tuberculose. Weigert, de Lyon, analyse les travaux publiés avant lui sur les tuberculines. Guinard, dans la *Revue de la Tuberculose*, publie une étude générale sur le même sujet. Il ne conclut pas dans un sens favorable ou non ; mais il a vu le docteur Turban employer dans son sanatorium les diverses tuberculines. Et les conclusions de Turban sont les suivantes : « La tuber-
» culine employée pendant longtemps, avec des
» précautions infinies, peut devenir un agent pré-
» cieux dans certaines formes de la tuberculose.
» 32,6 pour 100 de ses malades sont améliorés par
» la tuberculine. »

Puis se succèdent les travaux d'Adler, Munzer, Nourney, Palmer, Beraneck, Flexner. Walhen retire des cultures de tuberculose une nucléo-albumine qui possède des propriétés vaccinantes.

En 1904, Jacobs propose une nouvelle tuberculine exo-bacillaire.

Lœvenstein et Rappoport publient leurs résultats, très favorables à la tuberculine. L'hypersensibilité à la tuberculine fut surtout visible chez les tuberculeux légers, l'infection naturelle prolongée ayant émoussé cette sensibilité chez les vieux phtisiques incurables. Les médecins de sanatoria allemands affirment que le traitement par la tubercu-

line constitue un complément tout à fait nécessaire au sanatorium (Petruscky de Dantzig ; Kremser, Moeller de Belzig, Sobotta de Sorge, Kirschver de Berlin).

Si de nombreux travaux précisent dans ses moyens d'emploi et ses limites d'action le traitement de la tuberculose par la tuberculine, l'emploi de la tuberculine au point de vue du diagnostic n'a pas moins suscité d'essais.

Dès 1900, Mettetal injecte un dixième de milligramme de tuberculine à des nourrissons. Pour lui, la tuberculine révèle les lésions jeunes de façon merveilleuse, et la réaction n'offre aucun danger. Grunwald dit que cette épreuve inoffensive possède une très grande valeur diagnostique et qu'il ne faut pas hésiter à s'en servir. Scheider, Freudenthal, Freymuth, W. L. Dumm sont du même avis.

Mais Madison, avec 400 observations, voit des sujets réagir sans qu'à l'autopsie on trouve de lésion tuberculeuse, des cas guéris présenter des réactions, des tuberculeux avérés n'en pas présenter, des malades atteints d'affections autres réagir.

En France, Hutinel, Richardière, Mousson recourent volontiers à la tuberculine. Grancher et Marfan l'emploient le moins possible.

Grünenwald, Pickert, Bandelier, Kohler, Roppen, Schule, Feismantel, Poissenot, Petterson publient leurs statistiques. Marmorek et Nattan-

Larrier proposent deux nouvelles méthodes pour le diagnostic par la tuberculine.

Adler incrimine la tuberculine dans trois décès. Cornet dit qu'il ne faut pas attacher trop d'importance à la réaction positive. Il doit y avoir des tuberculoses qui réagissent, tuberculoses à bacilles peu virulents, qui sont très bien supportées, n'ont pas de tendance extensive et sommeilleraient pendant toute l'existence du sujet qui en est porteur.

Le Congrès international de 1905. — Les résultats.

Principes du traitement de Denys

L'année 1905 marque une étape nouvelle dans l'histoire de la tuberculine. Au Congrès international de la tuberculose, à Paris, Denys, de Louvain, rappelant sa première communication de 1898, expose, avec la préparation définitive de son produit, les phénomènes qui se produisent après l'injection de tuberculine. Il établit les règles du traitement :

« Le principe fondamental est le suivant : Une » cure à la tuberculine doit être conduite de façon » à éviter toute réaction, soit locale, soit générale, » soit de foyer, ou tout au moins de façon à ne pro- » duire que des réactions rares et faibles. »

I. — La dose initiale doit être choisie de façon à éviter sûrement toute réaction un peu violente.

II. — L'augmentation de la dose doit être proportionnée à la tolérance.

III. — On ne fera jamais de nouvelle injection pendant le cours d'une réaction.

IV. — On n'en fera pas davantage au moment où elle finit, mais on laissera au malade une période de repos entre la fin de la réaction et l'injection suivante.

V. — En cas de réaction faible et courte, on recourra à la même dose ; en cas de réaction prononcée ou prolongée, on diminuera la dose ; *a fortiori* si la réaction est à la fois prononcée et prolongée.

Denys publie à l'appui de ses assertions une statistique des plus favorables : 82 pour 100 de succès.

Hensevald, de Bruxelles ; Scholler, de Davos, également.

Mais Denys disait aussi : « Ma tuberculine donne » naissance aux mêmes réactions « apparentes » que l'ancienne tuberculine de Koch. »

Jaquerod et la tuberculine de Koch

Ce qui permettait, dans ce même Congrès, à Jaquerod, de Leysin, de dire :

« On a fabriqué jusqu'à aujourd'hui plus de » trente tuberculines nouvelles qui, en général, ne » diffèrent pas notablement du produit primitif de » Koch. C'est toujours la même action élective sur » les lésions spécifiques et sur la température, avec

» une intensité d'effet plus ou moins marquée. » Bien qu'au dire de leurs inventeurs, chacune de » ces tuberculines soit douée de propriétés nou- » velles, nous ne connaissons pas un seul fait cli- » nique qui démontre une action fondamentale- » ment différente de l'action de la tuberculine pri- » mitive. Quelques médecins, en Allemagne sur- » tout, sont restés fidèles à la vieille tuberculine » de Koch et, sans rien changer au produit lui- » même, ont cherché à l'utiliser en suivant une » méthode qui le rende absolument inoffensif.....

» Lorsqu'en 1890, Koch lança sa célèbre lymphe, » la mortalité par tuberculose augmenta dans des » proportions telles que du coup on rejeta complè- » tement ce dangereux médicament de la thérapeu- » tique antituberculeuse. Toutefois, les malades » traités alors ne moururent pas tous ; quelques- » uns même guérirent et vivent encore aujourd'hui. » Pour notre part, nous en connaissons personnel- » lement deux chez lesquels on constate encore des » traces de lésions cicatrisées, mais qui depuis qua- » torze ans n'ont jamais eu aucune rechute.....

» Que la tuberculine soit ou non la vraie toxine » du bacille de Koch, il est aujourd'hui démontré, » qu'injectée dans l'organisme tuberculeux, elle » agit en excitant le bacille à secréter ses toxines, » puisque l'on peut provoquer des réactions fébriles » en injectant de la tuberculine à des cobayes qui » ont été inoculés quelques minutes auparavant

» avec des cultures de tuberculose pure, et qui » n'ont par conséquent encore aucune lésion ana- » tomique tuberculeuse (la dose de tuberculine » injectée ne provoquant pas de réaction chez les » sujets sains).

» Cette sécrétion de toxine, lorsqu'elle est pro- » voquée lentement et par petites quantités, peut » parfaitement exciter l'organisme à produire une » antitoxine ; il se ferait ainsi sur place une sorte » de sérothérapie naturelle qui affaiblirait peu à » peu la virulence du bacille, ce qui permettrait » aux tissus de l'organisme de le résorber.

» On se rend compte ainsi par là du danger qu'il » peut y avoir à injecter de la tuberculine à doses » trop fortes, et, à notre avis, du danger non moins » grand qu'il y a à injecter de la tuberculine, » même à doses faibles, à des tuberculeux fébriles, » c'est-à-dire déjà incapables par leurs propres res- » sources de neutraliser les toxines sécrétées par » leurs bacilles ; dans ce cas une injection de tuber- » culine ne peut que mettre de l'huile sur le feu et » aggraver infailliblement la situation. Pour nous, » l'état fébrile est une contre-indication absolue à » l'emploi de la tuberculine..... »

Au Congrès de 1905 revient donc le mérite de proposer une théorie logique de l'action thérapeutique de la tuberculine et d'établir les règles définitives du traitement : « Eviter toute réaction et ne pas traiter les malades fébriles. »

Théories d'Auclair et d'Armand Delille

Un autre point intéressant devait être traité au Congrès de 1905 pour l'étude de la tuberculine.

Dès 1903, Jules Auclair et ses élèves avaient placé la question des poisons du bacille de Koch sur son véritable terrain. Armand-Delille, dans ses travaux sur l'action sur les centres nerveux des poisons du bacille tuberculeux humain conclut ainsi : « Si les résultats acquis à l'heure actuelle » dans la connaissance du bacille tuberculeux et » de ses poisons ne sont pas encore encourageants » en ce qui concerne les tentatives d'immunisa- » tion, ils nous montrent du moins la complexité » du problème, puisque pour rendre l'organisme » réfractaire au développement du bacille, il fau- » drait pouvoir l'immuniser à la fois contre les poi- » sons à action locale qui déterminent les lésions » anatomiques et contre les poisons diffusibles, » qui produisent l'intoxication de l'organisme. »

En mai 1905, Rodiguer, dans sa thèse, résume les principaux travaux d'Auclair sur le rôle des toxines tuberculeuses locales dans le processus tuberculeux. La tuberculose est une maladie dans laquelle domine, avant tout et surtout, l'intoxication locale. Cette proposition s'appuie sur l'action des substances extraites du bacille de Koch par différents dissolvants et qui reproduisent au point

d'injection le tubercule avec sa double évolution fibro-caséeuse.

La tuberculine, au contraire, de même que tous les poisons solubles du bacille de Koch, injectée à l'animal ne détermine aucune des lésions spécifiques de la tuberculose. La mort des animaux inoculés avec le bacille de Koch paraît due surtout à la destruction des organes résultant de l'action des poisons locaux ou adhérents aux bacilles mêmes.

Tuberculine de Béraneck

Béraneck, poursuivant les mêmes idées, fabrique une tuberculine à la fois endo et exo-bacillaire dont il donne la préparation au Congrès de Paris 1905 et qui, sur les cobayes en expérience, lui a donné de beaux résultats préventifs à défaut de succès curatifs.

La tuberculine employée pour le diagnostic — Les nouveaux procédés. — Leurs résultats 1905-1911.

Chaque année vient apporter sa contribution à l'étude de la tuberculine. En France, dans la plus grande partie du monde médical, on était resté sur la mauvaise impression produite par l'insuccès primitif de Koch. A la suite des résultats publiés à l'étranger, on s'habitue à l'idée que la tu-

berculine n'est pas toujours néfaste. Si les médecins qui l'utilisent pour le traitement sont rares, on tend de plus en plus à s'en servir pour le diagnostic des cas difficiles. Déjà au Congrès de 1905, Achard concluait : « L'épreuve de la tuberculine » à des doses très faibles, un quart, un demi-mil- » ligramme chez l'adulte, un vingtième de milli- » gramme chez l'enfant, provoque une réaction » thermique avec élévation d'un degré, qui dé- » bute six à huit heures après l'injection. Dans » la majorité des cas, les tuberculeux réagissent » à cette épreuve ; et si elle a été constatée chez » des sujets exempts de tuberculose, elle n'en » constitue pas moins un bon moyen de diagnos- » tic. »

Il faut cependant, avec Kohler et Behr, se garder des températures de suggestion et ne point considérer comme caractéristiques les faibles réactions n'atteignant qu'un demi-degré. Gout, Henl, Karin, Rennert, Binswangen, Hinz étudient la réaction à la tuberculine. En Angleterre, avec Théodore Williams, de Londres, qui se base sur la pratique du « Brompton Hopital » et du « Consompton Hopital », on se montre peu favorable à la méthode.

Ostrowsky propose une nouvelle méthode. Il injecte deux dixièmes de milligramme pour les adultes, un dixième de milligramme pour les enfants. Et il injecte cette dose à petits intervalles,

tous les trois ou quatre jours, jusqu'à ce que la réaction spécifique ait lieu.

Mais les vétérinaires, avec Nocard et Vallée, établissent l'accoutumance à la tuberculine. Pour Nocard, il faut un délai d'un mois entre les injections.

Carini publie des résultats défectueux dans l'épreuve du bétail par la tuberculine.

Lignières rapporte également des défaillances dans la méthode. Aussi Arloing propose-t-il de remettre à l'étude les caractères de la réaction des animaux tuberculeux à la tuberculine. Stubbe et J. Nullie sont du même avis.

En 1906, à la Société d'études scientifiques sur la tuberculose, Guinard, dans son rapport sur l'action de la tuberculine dans le diagnostic de la tuberculose humaine, admet l'action spécifique de la tuberculine sur le sujet tuberculeux :

« Je crois, dit-il, fermement à l'action spéci-
» fique de la tuberculine sur les tuberculeux et à
» son innocuité sur tout organisme sain et exempt
» de tuberculose ». Il débute par des injections de cinq dixièmes de milligramme pour arriver à cinq milligrammes. Il a vu injecter jusqu'à un centigramme de tuberculine primitive. Landouzy ne dépasse pas la dose d'un milligramme ; Rénon de cinq dixièmes de milligramme, doses qu'ils considèrent comme inoffensives. A. Robin voudrait savoir quelle confiance on peut accorder aux

réactions positives. F. Bezançon rappelle que si la tuberculine est une pierre de touche presque infaillible pour dépister une tuberculose anatomique, elle n'a pas la même valeur au point de vue clinique.

Kranz et Ludwig trouvent 45 et 61 pour 100 de réactions positives chez des sujets non suspects de tuberculose, et ils injectaient de un à trois milligrammes.

Des recherches nouvelles s'imposent. Vallée résume la question :

Si la tuberculine est un merveilleux agent pour dépister la tuberculose, par contre elle n'indique ni le nombre, ni l'importance du foyer tuberculeux. Si la dose n'a pas d'importance en médecine vétérinaire, en médecine humaine cette importance est extrême.

Darier, Bezançon, Cornil, Robin, sont d'avis que la question de la tuberculine au point de vue diagnostic doit rester subordonnée aux conditions de la pratique médicale.

On propose un programme d'études. Les travaux vont se succéder nombreux.

1907. — Le 8 mai 1907, Von Pirkett, à la Société de Médecine de Berlin, propose un nouveau procédé de diagnostic par la tuberculine « la cutiréaction ». On applique une goutte de tuberculine sur une scarification cutanée ; chez le tuberculeux la scarification rougit, s'œdématie, et est

parfois suivie d'une véritable papule analogue à de la fausse vaccine. Le procédé n'offre aucun danger. Vallée, Moussu confirment les résultats chez les animaux. Dufour et Bruslé, Ollier et Terras, Ferrand, Lemaire chez l'homme.

Mais Arloing n'obtient que des résultats négatifs chez l'animal. Sicard et Descomps obtiennent des résultats très inconstants chez l'homme. Abrami et Burnett, Kopec et Zembruscki, prétendent que la réaction n'est d'aucune utilité clinique.

Lignières et Berger, Lautier essaient de perfectionner la méthode. Hamburger pratique une simple piqûre.

Le 15 mai 1907, à la même Société de Médecine de Berlin, Wolf-Essner nous donne une méthode nouvelle : la réaction conjonctivale à la tubercu line. Stadelmann étudie la méthode.

Calmette avec Breton, Petit et Painblan, établit les règles de « l'ophtalmo-réaction ». On instille, dans un œil d'un sujet suspect de tuberculose, une goutte de solution à 1 pour 100 de tuberculine sèche précipitée par l'alcool. Si le sujet est tuberculeux : cinq heures après, hyperhémie, œdème de la conjonctive sécrétion fibrineuse du cul-de-sac lacrymal. Calmette conclut : « La mé-
» thode de l'ophtalmo-réaction permet d'établir
» dans beaucoup de cas un diagnostic précoce.
» Elle fournit des indications toujours positives
» chez les tuberculeux avérés, qu'il s'agisse de

» lésions osseuses, viscérales, ganglionnaires, mé-
» ningées ou pulmonaires. »

Letulle, Lesieur et Challier, Houlié, Denis confirment ces conclusions. Lenoble est loin d'être aussi affirmatif ; Nassary et Veil également.

Debelut conclut que si l'ophtalmo-réaction dénonce chez un sujet l'existence d'un foyer tuberculeux, elle ne permet nullement de dire que, chez ce sujet, telle lésion locale suspecte est tuberculeuse.

« Dans l'armée, dit Delorme, l'ophtalmo-réac-
» tion, comme l'injection de tuberculine, eût
» amené la ruine du contingent. »

Chez les enfants, Comby, Mantoux, Audéoud sont partisans de la méthode. — En règle générale, d'après les statistiques cliniques publiées, il est impossible de se faire une opinion formelle. L'expérimentation ne nous renseigne pas davantage. Irr et Claude sont favorables au procédé. Pour Vallée la réaction oculaire n'offre qu'un intérêt diagnostique restreint.

Mais des accidents nombreux sont signalés Dufour signale des conjonctivites subaiguës ; Sydney, Stephenson, des conjonctivites de plus de deux mois. Kalt rapporte des faits plus graves encore, entraînant la fonte de l'œil. Artigue, Doret, Poulard, Barbier, Rénon signalent des cas de kératite. Paul Van Durme et Stocké, de Gand, insistent sur les lésions oculaires tardives après l'ophtalmo-réaction.

Si rares que soient les accidents d'après les partisans de la méthode, leur production possible doit suffire pour écarter le procédé.

1908. — On revient alors à des méthodes moins dangereuses. Le 10 août 1908, Mantoux, à l'Académie des Sciences, propose « l'intra-dermo-réaction » à la tuberculine. Injection intra-dermique d'une goutte d'une solution à 1 pour 5.000 de tuberculine sèche. Après quelques heures, il se forme chez le tuberculeux au point d'inoculation une papule rouge violacée.

Morro propose la « percuti-réaction » : Friction avec une pommade contenant parties égales de lanoline et de tuberculine ancienne de Koch. Laffite-Dupont et Molinier, la « rhino-réaction ». Mise en contact, pendant dix minutes, d'une solution de tuberculine au centième avec la muqueuse nasale. — Cedeschi propose l'« auriculo-réaction ». Nous ne pouvons relater tous les travaux qui furent publiés sur ces diverses méthodes. Leur nombre est considérable. Pour l'intra-dermo-réaction, nous citerons Aptekmant et sa thèse (Paris, 1er avril 1909), qui est favorable à la méthode et qui en tire même des conclusions pronostiques ; Moussu, Panizza, Vallée, Deglaire et Herbet qui croient l'intra-dermo-réaction supérieure aux autres procédés locaux. Nous citerons enfin les conclusions de Chapel (thèse Paris, novembre 1910) :

« L'intra-dermo-réaction peut donner des ré-
» sultats aussi bien chez des tuberculeux que chez
» des malades qui ne le sont pas cliniquement ;
» elle peut se trouver en défaut chez des tuber-
» culeux avérés ; intéressante à un point de vue
» théorique et général, elle n'a aucune valeur
» pronostique chez l'adulte. »

Nous rapporterons plus loin nos propres conclusions.

La tuberculinothérapie de 1905 à 1911.

Si durant ces dernières années, la tuberculine était étudiée par de nombreux auteurs au point de vue diagnostic, elle était aussi beaucoup étudiée en vue du traitement. Le Congrès de Paris 1907 en donnait la preuve. De Stella conclut que la tuberculine a une action très nette dans la tuberculose pulmonaire au début sans fièvre. Bauer insiste sur la valeur de la tuberculine de Beraneck ; Stephani, Gouraud, celle de la tuberculine de Denys. Guinard de Bligny, croit qu'il est encore impossible d'émettre des conclusions définitives. La tuberculine bien maniée, en employant de grandes précautions, est un adjuvant, il est vrai bien souvent inefficace, mais toujours inoffensif ; elle produit même parfois des effets à distance dont il faut tenir compte. Il faut toujours débuter par des doses extrêmement faibles et ne jamais

observer ni mouvement fébrile, quelque faible qu'il soit, ni réaction locale au point d'injection, ni réaction au niveau des lésions, ni modification dans l'état général. Hammer relate 23 cas de guérison. Trudeau a de bons résultats.

Sahli-Hermann, de Berne, met en garde contre les difficultés que peut présenter la tuberculinothérapie : « Actuellement, dit-il, le traitement » par la toxine est le seul moyen possible de traiter » la tuberculose d'une façon spécifique. Le traite- » ment par la tuberculine doit être assimilé au » traitement par la digitale ; il est nécessaire de » tâter la susceptibilité individuelle de chaque ma- » lade, et le fait d'instituer ce traitement suivant » un modèle unique basé sur la quantité absolue » de solution-mère de tuberculine à injecter cons- » titue une erreur thérapeutique. »

Pallard, de Genève, estime que les tuberculeux porteurs de lésions du premier et du deuxième degré sont ceux qui bénéficient le plus de la méthode. Moeller pratique le traitement à domicile par la tuberculine. Il donne 57 pour 100 de guérisons à la première période, alors que sans injection il n'a que 31 pour 100 de guérisons. Rüs avec la tuberculine de Denys, Raw avec celles de Spengler, Vitrac avec celle de Jacobs, publient des résultats encourageants. Bernheim et Barbier ont 70 pour 100 de guérisons au premier degré, 30 pour 100 au second degré. Rénon a 63 pour 100

d'améliorations. Mongour, de Bordeaux, n'est pas aussi favorable. Il se demande si les bénéfices éventuels de la tuberculinothérapie compensent les risques à courir.

Gouraud et Krantz, en 1909, dans la *Revue de la Tuberculose*, appréciant la valeur pratique des tuberculines concluent : « C'est à juste titre » qu'on revient de plus en plus à la tuberculino- » thérapie, qui, tout en étant loin d'être infaillible » dans ses résultats, constitue à l'heure actuelle » une des armes les plus précieuses de la lutte » antituberculeuse.

» C'est d'ailleurs un traitement délicat, qui » demande à être conduit avec une prudente » lenteur, en tenant compte des moindres réac- » tions, grâce à une surveillance constante. — » Elle s'adresse de préférence à la tuberculose » pulmonaire, principalement dans ses stades du » début. — Amélioration et consolidation de l'état » général, diminution des troubles fonctionnels, » modification des signes physiques, le tout allant » souvent jusqu'à la guérison, au moins appa- » rente, tel est le bilan de la tuberculinothérapie. »

José Verdes, de Madrid, prétend que la fièvre n'est pas une contre-indication absolue du traitement. Kars, Mantoux publient 33 pour 100 de guérisons, 48 pour 100 d'améliorations.

Au 27e Congrès allemand de Médecine interne (1910), Romberg, Sahli de Berne ; Schlossmann

de Dusseldorf ; Citron, Meynert, Clemens, Philippi, sont partisans de la tuberculinothérapie.

Pendzolt, rapporteur sur la valeur thérapeutique de la tuberculine, conclut que dans certains cas la tuberculine peut être employée comme un auxiliaire actif de notre thérapeutique ordinaire, mais il est obligé de convenir qu'on n'est pas encore arrivé à en préciser le degré de nocivité ou d'utilité. Stintzing, d'Iéna, s'oppose au traitement ambulatoire. Le traitement doit être réservé aux hôpitaux et aux sanatoria. Von Iarisch, de Berlin, pratique depuis vingt ans les injections de tuberculine. Il n'a nullement acquis la preuve que l'évolution des tuberculoses traitées ait été modifiée en quoi que ce soit. Iessen, Rumpel, Kraft sont des plus réservés. Mèyer dit que les formes miliaires sont toujours aggravées.

Enfin au Congrès international de Barcelone, 11 octobre 1911, Ortega Morejon résume sa communication par cet aphorisme : « Le traitement » par la tuberculine est antiscientifique, jamais » curatif, et presque toujours préjudiciable. »

CHAPITRE II

Les Tuberculines

Il est difficile de donner une classification logique des tuberculines.

On peut avec Gouraud et Krantz les diviser en :

Tuberculines exo-bacillaires ;

Tuberculines endo-bacillaires ;

Tuberculines endo et exo-bacillaires ;

Tuberculines modifiées chimiquement.

Nous reviendrons sur cette classification dans le chapitre qui a trait au choix d'une tuberculine pour la tuberculinothérapie. Pour l'instant nous étudierons les principales tuberculines proposées suivant leur date d'apparition, sauf pour les produits de Koch, que nous étudierons à la suite les uns des autres.

Tuberculine primitive de Koch. T. A K.

Le professeur R. Koch donne la composition de son produit, le 22 octobre 1891. Il cultive les

bacilles sur agar peptonisé et gélatinisé. Quand la culture a atteint son plus grand développement, il râcle les bacilles, les arrose avec une solution à 4 pour 100 de glycérine, fait bouillir cette solution, la réduit au dixième de son volume et filtre.

Mais la culture ainsi faite est d'un faible rendement. Koch préfère bientôt cultiver les bacilles en milieu liquide. Il prépare un bouillon de veau ordinaire, faiblement alcalin, contenant 1 pour 100 de peptone et 4,5 pour 100 de glycérine. Il en remplit à moitié des flacons d'Erlenmayer, les stérilise. Il ensemence de façon à ce qu'un fragment appréciable de culture nage à la surface du bouillon, laisse les cultures six à huit semaines à l'étuve à 38°.

Puis il chauffe les cultures à l'autoclave à 100 degrés ; les concentre au bain-marie jusqu'à réduction au dixième. Il filtre à travers une bougie de porcelaine ou de terre, et conserve en vase clos à l'abri de la lumière. La glycérine que contient le produit (30 à 40 pour 100), suffit à conserver la tuberculine. Les bacilles ont été détruits par le chauffage continué à 100 degrés. Telle est la tuberculine primitive, la fameuse lymphe de Koch. C'est une toxine exo-bacillaire. Koch lui donna le nom plus tard de T. A. K.

C'est un liquide brunâtre, sirupeux, à odeur de glycérine « parfum de fruits frais » dit Jolles.

Kuhn, Buchner, Jolles, Dickson, Hunter ont étudié sa composition chimique.

Pour Hunter elle comprend :

1° Des albumoses ; pour la plupart des protalbumoses, particulièrement des deutéroalbumoses, un peu d'hétéroalbumose et des traces de dysalbumose ;

2° Des alcaloïdes de nature inconnue ;

3° Des matières extractives, volatiles et non volatiles également inconnues. Dickson et Vaughan pensent qu'elles appartiennent au groupe des amides (créatinine, tyrosine) ;

4° De la mucine ;

5° Des sels inorganiques ;

6° Une matière colorante brun doré ;

7° De la glycérine ;

8° De l'eau en proportion de 50 pour 100.

Kuhn prétend qu'elle contient aussi des peptones, de la tryptophane et un produit analogue à l'indol.

Les nouvelles tuberculines de Koch

Ses premiers essais de purification. — De 1891 à 1897, Koch a essayé de purifier sa tuberculine primitive de façon à la débarrasser de ses principes toxiques et à ne lui conserver que ses principes curatifs. Il se sert d'abord d'alcool absolu : 1 partie de tuberculine pour 5 d'alcool absolu. Il obtient un précipité blanc floconneux qui, filtré et séché dans le vide, donne une poudre grisâtre.

Mais la nouvelle substance ne renferme pas tous les principes actifs contenus dans la tuberculine primitive. — Koch essaie le sulfate d'ammoniaque et de magnésie, le carbonate de potasse, l'acétate de fer, le tannin.

Il essaie de nouveau l'alcool absolu : 1 partie de tuberculine pour 3 parties d'alcool. Il obtient un précipité blanc-jaunâtre, qui lavé, séché, donne une poudre gris-clair, soluble dans l'eau, et qui peut être conservée plusieurs mois dans la glycérine. — Koch considère cette poudre comme le principe actif de la tuberculine.

Les tuberculines T.A., T.O., T.R., B.E.

Le 1er avril 1897, Koch fait connaître trois nouvelles tuberculines.

Tuberculine T. A.

Koch mélange le bacille de la tuberculose avec une solution de soude caustique à 10 pour 100, conserve le tout pendant trois jours à la température du laboratoire, en agitant fréquemment. On filtre sur papier, on neutralise.

On obtient un liquide jaune-clair qui, au microscope, présente des bacilles morts en assez grande quantité (5 à 10 environ dans le champ visuel) ; ces bacilles morts déterminent au point d'inoculation des abcès stériles. Koch pour s'en

débarrasser essaie l'action des acides minéraux dilués et les alcalis forts ; mais le produit devient inactif.

Tuberculines T.O. et T.R.

Koch essaie alors de triturer mécaniquement le corps des bacilles. Il se sert de cultures très virulentes désséchées, et les triture longtemps dans un mortier d'agate avec un pilon d'agate. Il émulsionne la masse pulvérisée avec de l'eau distillée, centrifuge 30 à 40 minutes à raison de 60 tours à la seconde, 4.000 dit Weigert. Au bout de ce temps, il ne reste plus d'impuretés. Deux couches se forment dans le liquide centrifugé : l'une supérieure, blanchâtre, opalescente, transparente, ne contenant pas de bacilles. C'est la tuberculine T. O. ; l'autre, couche inférieure, boueuse. C'est la tuberculine T. R.

Il reprend cette dernière, la fait repasser par les opérations successives que l'on vient de décrire, la déssèche, la triture, la centrifuge, répète ces opérations jusqu'à la complète disparition des bacilles. C'est cette tuberculine T. R. qui est pour Koch la vraie tuberculine. Elle se conserve parfaitement additionnée de 20 pour 100 de glycérine. Elle est livrée dans des flacons bouchés à l'émeri, contenant chacun 1 centimètre cube d'eau d'un liquide opalescent. Elle contient environ dix milligrammes de substance solide par centimètre cube.

Tuberculine B. E.

En novembre 1901, Koch donne un nouveau produit qui renforcerait le pouvoir agglutinant. « Il prend une partie de bacilles tuberculeux dés-» sèchés et pulvérisés pour 100 parties d'eau distil-» lée et autant de glycérine. Il laisse reposer » quelques jours, se débarrasse des particules » grossières et conserve en ajoutant quelques » gouttes de formol. Un centimètre cube de cette » préparation répond à cinq milligrammes de » bacilles. On dilue avec une solution de soude » à 0,8 pour 100. »

Toutes ces tuberculines sont en général livrées en solution au dixième.

Tuberculine de Hunter et Cheyne.

Tuberculine épurée de Hunter et Cheyne.

Hunter et Cheyne, dès 1891 se sont efforcés d'épurer la lymphe primitive de Koch. Ils obtiennent diverses tuberculines modifiées. Ce sont :

I. — Précipité A. — Obtenu en traitant un centimètre cube de tuberculine brute par 10 centimètres cubes d'alcool absolu.

II. — Précipité A^2. — Obtenu en traitant un centimètre cube de tuberculine brute par 7 centimètres cubes d'alcool à 70 pour 100, additionné de deux centimètres cubes d'eau.

III. — Précipité B. — Obtenu en précipitant les albumoses de la tuberculine par le sulfate d'ammoniaque. Le précipité est repris par l'eau distillée, on le dialyse et on le lave vingt-quatre heures par un courant d'eau distillée.

IV. — Précipité C. — Obtenu en évaporant le filtrat alcoolique provenant des opérations d'isolement de A et A^2 ; et on traite par l'acide picrique à 5 pour 100.

V. — Précipité C.-B. — Obtenu de la façon suivante : On verse goutte à goutte deux centimètres cubes de tuberculine brute dans vingt centimètres cubes d'alcool absolu. On filtre le précipité obtenu. On évapore au bain-marie à 40°, pour le débarrasser de l'alcool. On dialyse. On reprend le précipité avec douze centimètres cubes d'eau distillée ; on ajoute deux centimètres cubes de glycérine, quelques cristaux de thymol et de l'eau q. s.

Ces précipités seraient doués de propriétés thérapeutiques préférables à celles de la lymphe de Koch. Mais Hunter et Cheyne ne l'ont pas démontré.

Tuberculine de Klebs. — Tuberculocidine. — Antiphtisine de Klebs.

Klebs en donne la préparation les 11 avril et 5 novembre 1897.

Cinq centimètres cubes de lymphe de Koch

sont traités par cent centimètres cubes d'alcool absolu ; on obtient par précipitation un dépôt épais, jaune foncé, on le brasse, on le filtre. Le produit retenu par le filtre est lavé avec soin par cent centimètres cubes d'alcool absolu, puis avec cent centimètres cubes de chloroforme et de benzine. On dessèche à 56°. On reprend le dépôt, on le mélange avec cent centimètres cubes de glycérine à une solution de 0,5 pour 100 d'acide phénique. On refiltre et on obtient ainsi une substance soluble dans l'alcool que l'on peut conserver indéfiniment. Elle représente 5 pour 100 de la lymphe primitive.

Taylor injecte au début un centième à un vingtième de milligramme de tuberculine de Klebs. On peut l'administrer par gouttes le matin à jeun par la voie stomacale.

Oxytuberculine de Hirschfelder

Hirschfelder la prépare en 1896, à San-Francisco.

« Les étonnantes guérisons des péritonites tu-
» berculeuses succédant à de simples laparatomies
» et à l'aération permettent de supposer que l'accès
» de l'air dans la cavité péritonéale, ayant oxydé
» la tuberculine présente au niveau des lésions
» tuberculeuses, a été le facteur réel de la guéri-
» son. »

Hirschfelder prépare une culture de tuberculose capable de tuer le cobaye en moins de trois semaines, en cultivant le bacille de Koch sur des bouillons de veau contenant 4 pour 100 de glycérine, 1 pour 100 de chlorure de sodium ; à chaque litre de ce bouillon il ajoute trois centimètres cubes d'une solution normale de carbonate de soude. Quand la culture a donné son rendement maximum, il stérilise et filtre.

La tuberculine ainsi préparée est oxydée au moyen d'eau oxygénée ou bioxyde d'hydrogène à 10 volumes. On chauffe pendant cent-vingt heures à 100 degrés centigrades, en ajoutant toutes les douze heures, cent centimètres cubes d'eau oxygénée pour chaque litre de tuberculine. Finalement on ajoute un litre d'eau oxygénée. On chauffe encore pendant douze heures. on alcalinise légèrement avec la soude, et on laisse reposer pendant douze heures. On ajoute 5 pour 100 d'acide borique et 3 pour 100 de glycérine pour conserver.

Le produit est un liquide brun foncé. On l'administre en injections hypodermiques à la dose quotidienne de cinq centimètres cubes ; on augmente ensuite de la même quantité tous les trois jours, jusqu'à vingt centimètres cubes à la fois. L'absorption est rapide, sans réaction locale ou générale apparente.

Guinard, Mondielli, après l'avoir étudiée, dé-

clarent qu'elle est incapable de provoquer de réaction thermique, ni de phénomènes toxiques ; mais ils font de sages réserves sur ses effets curatifs.

A ce sujet, il nous paraît intéressant de noter, qu'actuellement la confiance a bien diminué dans l'oxygénation des péritonites tuberculeuses. Notre maître, M. le professeur Urbain Monnier, ne se déclare partisan de la laparotomie que dans certains cas bien restreints et bien particuliers ; bien des péritonites bacillaires évoluant spontanément vers la guérison.

Tuberculine de Weyl

Tuberculine extraite des bacilles tuberculeux au moyen d'une solution de soude caustique, tuberculine, insoluble dans l'acide acétique et contenant du phosphore, possédant des propriétés nécrotiques étendues.

Tuberculine de Vésely

Vésely modifie la composition du bouillon de culture du bacille de la tuberculose. Il y supprime l'extrait de viande et y ajoute une forte proportion de glycérine. La tuberculine ne contient ainsi pas d'albumine et serait cinq fois moins thermogène que la lymphe de Koch.

Tuberculine de Bernheim (1893)

Cultures bacillaires chauffées pendant une heure et demie, et filtrées ; tuberculines employées pour la fabrication d'un sérum immunisant.

Ces trois dernières tuberculines n'ont pas passé dans la pratique de la tuberculinothérapie.

Tuberculines de Maragliano (1895)

1er *Groupe.* — Tuberculines obtenues en concentrant la culture chauffée au bain-marie pendant quatre jours à 100 degrés centigrades.

2e *Groupe.* — Tuberculine aqueuse, obtenue en filtrant la culture virulente en bouillon glycériné et peptonisé. On la mélange à une quantité d'eau distillée égale au volume du bouillon passé au filtre On maintient le liquide pendant quarante-huit heures à 100 degrés. On ajoute de l'eau à mesure qu'elle s'évapore ; on réduit au dixième, on filtre.

Le liquide obtenu est brun foncé, de réaction alcaline. Il est employé par Maragliano pour la fabrication de son sérum : Maragliano ne croyant pas aux vertus curatrices de la tuberculine seule.

Tuberculines de Schweinitz et Dorset

Tuberculine de Schweinitz (1894).

Tuberculine obtenue en agitant des germes atténués de la tuberculose avec de l'eau distillée de façon à désagréger une forte proportion des corps bacillaires ; employée pour la fabrication de sérum.

Tuberculine de Schweinitz et Dorset (1897).

On modifie d'abord le bouillon de culture en y ajoutant du phosphate acide de potasse, du phosphate d'ammoniaque, de l'asparagine, de la glycérine. On en extrait, après culture, une substance cristalline, jaunâtre, soluble dans l'éther, et qui est la tuberculine.

Tuberculine de Behring (1898) T. D. R.

Liquide obtenu au moyen de l'eau glycérinée, sous l'influence du vide et d'une température de 150 degrés, agissant sur les bacilles d'une culture virulente. Le liquide est refroidi, et par centrifugation on obtient la tuberculine T. D. R. employée pour l'obtention d'un sérum. Behring n'a foi qu'en la sérothérapie.

Tuberculines d'Arloing et Guinard (1898)

Les auteurs partent d'une vieille culture tuberculeuse dont les voiles ont été immergés à plusieurs reprises et dont on a séparé les bacilles par filtration sur filtre Chamberland.

Le liquide recueilli est partagé en deux portions :

I. — L'une T. A. a été concentrée au dixième du volume primitif au bain-marie à 57 degrés ; puis additionnée de 40 pour 100 de glycérine.

II. — L'autre est précipitée par l'alcool à 90° ; le précipité est repris par l'eau ; la solution concentrée au bain-marie et additionnée de glycérine donne T. G.

III. — Le résidu de la précipitation par l'alcool, concentré et glycériné donne T. D.

IV. — Enfin la décoction des bacilles restés à la surface des bougies donne T. B.

Ces tuberculines sont employées suivant la méthode commune que nous exposerons au chapitre de la tuberculinothérapie.

Nucléine de Wahlen

Wahlen, en février 1904, propose une substance vaccinante qu'il a retirée des cultures filtrées de tuberculose. C'est une nucléo-albumine détruite

par le chauffage d'une heure à 60 degrés ; précipitée par l'alcool et les acides, redissoute par les alcalins, substance qui diminue de toxicité quand elle est combinée avec l'iode.

Tuberculines de Spengler (1898)

Ce sont des tuberculines dérivées des bacilles tuberculeux humains et bovins. Pour Spengler, les bacilles tuberculeux bovins et humains ont des propriétés opposées. L'homme serait à la fois infecté par les deux variétés, l'une étant prédominante : la variété humaine dans les cas graves, fébriles, à évolution rapide. Le principe de la méthode consiste à injecter des tuberculines et des vaccins du type non prédominant.

Si le bacille bovin domine, on emploie la tuberculine primitive de Koch A. T. O. et un vaccin T. B. V. dérivé des bacilles humains ; au cas contraire, on utilise une tuberculine P. T. O. et un vaccin P. V. dérivé des bacilles bovins.

Au début du traitement il faut injecter des tuberculines aux doses d'un millième de milligramme et les vaccins aux doses de 1/100.000.000 et 1/1000.000 de milligramme.

Extraits tuberculeux d'Auclair (1899)

J. Auclair, en traitant les bacilles tuberculeux par l'éther et par le chloroforme, obtient deux produits distincts :

L'éthérine ou éthéro-bacilline et la chloroformine ou chloroformo-bacilline qui, inoculés au cobaye, reproduisent : le premier, les lésions de la pneumonie caséeuse ; le second, la phtisie fibreuse.

Ils ne sont pas entrés dans la pratique thérapeutique.

Tuberculine de Denys. — Tuberculine B. F.

Annoncée en 1898, sa composition est donnée en 1901. Au Congrès de 1905, Denys disait : « Le produit dont nous nous servons est simplement le liquide absolument transparent, obtenu, » en filtrant sur une bougie de porcelaine, une » culture, bien développée sur bouillon, du ba- » cille de la tuberculose humaine. Ce liquide est » employé comme tel ou dilué dans du bouillon « stérilisé, sans subir ni évaporation, ni chauffage, » ni manipulation chimique quelconque. C'est » un caractère par lequel il se distingue des autres » tuberculines dans la composition desquelles » entrent les sécrétions des bacilles et qui ont été » soumises durant leur préparation, à la dessicca-

» tion, à des températures élevées ou à des réac-
» tifs chimiques, toutes actions que nous consi-
» dérons comme nuisibles à certains principes
» immunisants contenus dans le bouillon. »

Le bouillon utilisé est du bouillon de bœuf, peptonisé et additionné de 5 pour 100 de gélatine.

La dose initiale de la tuberculine de Denys, pour le traitement de la tuberculose doit être choisie de façon à éviter sûrement toute réaction un peu violente. La grande activité du produit exige que cette dose soit très faible.

Chez le tuberculeux apyrétique ce sera :

0 gr. 000.001 à 0 gr. 000.0025 de bouillon filtré pur.

Chez le tuberculeux qui vient de sortir d'un mouvement fébrile ou qui est légèrement fébrile :

0 gr. 000.000.1 à 0 gr. 000.000.25.

Chez les tuberculeux franchement fébriles :

0 gr. 000.000.01 à 0 gr. 000.000.025.

L'augmentation de la dose doit être proportionnée à la tolérance. Si on ne rencontre pas de réaction, on fera 2 à 3 injections par semaine. On arrive rarement à un centimètre cube de bouillon pur. La durée de la cure est de six à douze mois. On peut instituer des cures complémentaires.

La tuberculine de Denys est livrée en dilution décimale sous les noms de :

1 T III bouillon pur.
2 T II bouillon au dixième 1/10.
3 T I bouillon au 1/100.
4 T O bouillon au 1/1000.
5 T $\frac{0}{10}$ bouillon au 1/10.000.
6 T $\frac{0}{100.000}$ bouillon au 1/100.000.000.

Tuberculine de Jacobs T. J. (1903-1904)

Jacobs la prépare avec une culture de bacilles tuberculeux humains de virulence toujours identique.

Les cultures sont évaporées à chaud dans le vide jusqu'à réduction à 8 pour 100 du volume primitif, filtrées au filtre Chamberland et stérilisées. Le liquide obtenu, mélangé à de la glycérine constitue la liqueur-mère dont les dilutions sont au nombre de 7. L'activité de la T. J. croît de la dilution nº 1 à la dilution nº 7. Ces dilutions sont livrées dans des ampoules de couleurs variées :

1 jaune.
2 bleu pâle.
3 blanc.
4 violet.
5 bleu foncé.
6 vert.
7 fumé.

Les injections se font intra-musculaires de deux centimètres cubes de T. J., d'abord tous les cinq jours, puis deux fois par semaine au maxi-

mum. On passe à la dilution suivante après 5 ou 6 injections. L'index opsonique règle la progression. Tant qu'il monte, on continue la même dilution. Quand il descend ou reste stationnaire, on passe à la suivante.

On peut injecter le produit aux tuberculeux fébricitants.

Tuberculines de Haentjens

Tuberculines F, B, f. et *FK. de Haentjens* (1906).

Ces tuberculines sont fabriquées avec les toxines qui passent au travers de la paroi d'un filtre à l'intérieur duquel sont placés soit des bacilles en suspension dans le sérum T. F., soit des bacilles poussés sur gélose glycérinée T. f., soit des bacilles poussés sur pomme de terre glycérinée T. F. K.

Autotuberculines de Rotschild (1908)

Tuberculines qui seraient extraites des cultures des bacilles propres à chaque tuberculeux.

Tuberculine de Krause (1909)

On stérilise des ganglions de cobaye atteint de tuberculose ganglionnaire au début. On en fait une bouillie. On filtre, et le filtrat de cette bouillie constitue la tuberculine de Krause.

Tuberculine de Béraneck T. B. K. (1905)

Nous avons placé à dessein l'étude de cette tuberculine après celle des tuberculines plus récentes. La tuberculine de Béraneck nous a paru par sa composition et sa préparation, d'un intérêt tout particulier.

Au Congrès international de Paris, en 1905, Béraneck, de Neufchâtel, donne la composition de sa tuberculine, qui contient des toxines à la fois intra et extra-cellulaires.

Les toxines extra-cellulaires, ou toxines-bouillons, sont produites par le bacille tuberculeux cultivant dans un bouillon glycériné non peptonisé et non neutralisé. Il ne contient donc ainsi ni peptones, ni albumoses qui pourraient modifier ou masquer les effets physiologiques des toxines extra-cellulaires. Le bouillon ne contient que les substances résultant du métabolisme des bacilles tuberculeux, et ces substances ne subissent aucune manipulation physique ou chimique.

L'effet toxique de ce bouillon est faible. Les cobayes tuberculeux supportent 0,25 cent. cubes de toxines-bouillon, dose qui pour la tuberculine de Koch est généralement mortelle. L'action vaso-dilatatrice ou congestive est relativement peu marquée. L'homme tuberculeux réagit déjà à la dose de 0,0002 centimètres cubes.

Ces toxines extra-cellulaires, tout en conférant une certaine immunité aux cobayes, sont impuissantes à les vacciner contre la tuberculose expérimentale.

Les toxines intra-cellulaires sont extraites des bacilles grâce à l'action de l'acide ortho-phosphorique à 1 pour 100. Cet acide respecte la tuberculo-nucléine, décrite par Ruppel et extrait une substance spéciale que Béraneck appelle acido-toxine.

A l'état sec, l'acido-toxine a une consistance dure, cornée, une coloration brune. Insoluble dans l'eau, elle se dissout lentement dans les alcalis et les acides étendus. Elle est précipitée par les acides minéraux concentrés, par l'alcool, par les solutions salines neutres, etc...

L'acido-toxine donne nettement les réactions du biuret, de la xanthoprotéine, de Millon, de Liebermann, d'Adamckiewitz-Hopkins, et faiblement celle du sulfure de plomb. Elle appartient au groupe des substances albuminoïdes proprement dites et n'est pas identifiable à la tuberculosamine que Ruppel a isolé de l'extrait aqueux de bacilles tuberculeux broyés. L'acido-toxine représente environ 6 à 8 pour 100 du corps bacillaire.

L'extrait phosphorique dans son ensemble, solvant et acido-toxine, est relativement peu toxique. Des cobayes neufs supportent jusqu'à 2 centi-

mètres cubes sous la peau, ce qui correspond à 4 milligrammes d'acido-toxine sèche. Les cobayes tuberculeux résistent à cette dose dans la proportion des deux tiers.

Chacun de ces groupes de toxines, les extra-bacillaires T. B. et les intra-cellulaires A. T., confère déjà aux cobayes une certaine immunité contre la tuberculose expérimentale. Il est légitime de supposer que cette immunité peut être renforcée en mélangeant les deux groupes de toxines.

La tuberculine de Béraneck est donc formée d'un mélange à parties égales de toxines-bouillon T. B. et d'extrait orthophosphorique A. T., mélange qui, dilué au vingtième, constitue la solution mère avec laquelle sont préparées les différentes concentrations destinées aux usages thérapeutiques.

Ces concentrations sont au nombre de quinze ; chacune d'entre elles étant deux fois plus active que la précédente.

Ce sont : $\frac{A}{128}$, $\frac{A}{64}$, $\frac{A}{32}$, $\frac{A}{16}$, $\frac{A}{8}$, $\frac{A}{4}$, $\frac{A}{2}$. A, B, C, D, E, F, G, H.

H correspond à la T. B. K., tuberculine de Béraneck pure, $G = \frac{T.B.K}{2}$, $F = \frac{T.B.K}{4}$, etc...

Une demi-seringue d'une dilution correspond à une seringue entière de la solution suivante.

Les principes du traitement par la tuberculine de Béraneck sont les mêmes que pour la tubercu-

line de Koch : « Commencer par de faibles doses et avancer lentement de façon à éviter toute réaction. »

Action spécifique de la tuberculine

Toutes ces tuberculines ont une action spécifique sur les processus tuberculeux. Cette action se manifeste à des degrés divers, suivant les tuberculines employées, par des réactions locales et générales.

I. — Les réactions locales se produisent chez le tuberculeux au niveau des tissus tuberculeux, réactions dites « de foyer », et au niveau de la porte d'entrée employée pour la pénétration de la tuberculine.

Au niveau des tissus tuberculeux, nous ne nous occuperons dans cette étude que des réactions sur les poumons. Les premiers après Koch, Fraentzel en 1890, Rubler, Levenne, Turban, trouvent, à la suite d'injections de tuberculine, une exagération de la dyspnée, des râles plus nombreux, des expectorations plus abondantes, plus riches en bacilles. Wirchow constate à l'autopsie une rougeur anormale de la couche de granulation d'anciennes cavernes, des hémorragies dans ces cavernes, des infiltrations hémorragiques des parois, autour des tissus lésés une zone congestive étendue, des granulations nouvelles.

Arloing, Rodet, Courmont constatent cette congestion intense à l'expérimentation. Chez leurs cobayes, les bronches, les alvéoles pulmonaires, les tissus interstitiels sont envahis par le sang, hyperhémiés, œdematiés. Gouraud et Krantz résument ces différents phénomènes ainsi : « L'action de foyer de la tuberculine est d'ordre congestif et inflammatoire. Au pourtour des lésions, les vaisseaux se dilatent ; il y a afflux leucocytaire, diapédèse et œdème interstitiel : en somme tous les composants histologiques de l'inflammation. »

Au point de vue clinique, le malade, après la piqûre « *sent son poumon* », ou il tousse, crache un peu plus. Des filets de sang apparaissent parfois dans les crachats. L'auscultation fait entendre des râles plus nombreux, la transformation des râles secs en râles humides, des râles fins, ou du souffle, une obscurité respiratoire plus prononcée.

Au niveau de la porte d'entrée employée pour la tuberculine on trouve pour les muqueuses, nasale, conjonctive oculaire, etc..., de la rougeur, de l'œdème, de la sécrétion fibrineuse ; — pour la peau, derme, épiderme, on trouve de l'œdème soulevant la région utilisée, de la rougeur, de la douleur ; parfois même un véritable érythème, de l'urticaire donnant quelquefois l'apparence d'un phlegmon, rarement de petites vésicules grosses comme une tête d'épingle, contenant un liquide louche séro-purulent.

II. — Les réactions générales se traduisent :

1° Par l'élévation de température. Rapidement, dans les deux à quatre heures qui suivent l'injection de tuberculine, la température axillaire augmente d'un demi-degré à deux degrés et plus, suivant les doses injectées. Cette élévation de température dure environ trois heures, suivie d'une défervescence rapide. Dans les injections thérapeutiques, l'élévation se borne en général à 2 ou 3 dixièmes de degré ; par contre nous avons observé quelquefois comme Gouraud et Krantz un abaissement de trois ou quatre dixièmes de degré.

2° Par l'accélération du pouls, dont les pulsations peuvent atteindre 120 à 130 pulsations par minute, accélération peu durable.

De plus Senator, Spellmann et Prautois ont constaté de l'abaissement de la pression artérielle, hypotension niée par Bauer en 1907.

D'autres auteurs ont signalé des troubles digestifs avec nausées, anorexie, vomissements ; des troubles nerveux, lassitude, céphalée, insomnie ; de l'augmentation de la quantité des urines, avec augmentation des chlorures et des phosphates. Hénoch, Gravitz ont signalé la diminution de l'oxyhémoglobine.

CHAPITRE III

De la Tuberculine employée pour le diagnostic de la Tuberculose

---

Réactions locales et réactions générales ont été utilisées, suivant les préceptes de Koch, pour le diagnostic de la tuberculose. Les méthodes en sont multiples. Nous les avons énumérées dans le premier chapitre au fur et à mesure de leur apparition. Nous avons dit les alternatives de fortune et d'insuccès, par lesquelles elles sont passées. Notre conviction intime, basée sur nos essais personnels, est qu'elles ne peuvent trancher de façon décisive le diagnostic, quant à l'affirmation où à la négation de la nature tuberculeuse d'une lésion organique.

La sous-cuti réaction

C'est la méthode première en date, indiquée par Koch dès 1890.

La tuberculine employée est la tuberculine pri-

mitive de Koch. (Il est inutile d'insister sur la nécessité d'employer toujours la même tuberculine pour éviter les erreurs d'appréciation).

La tuberculine utilisée en France, est délivrée par l'Institut Pasteur de Paris, dans des ampoules de verre qui contiennent chacune dix milligrammes de tuberculine.

D'après les travaux du Congrès de 1905 et de la Société d'Etudes scientifiques de la tuberculose en 1906, la dose à employer est d'un à deux dixièmes de milligramme de tuberculine chez l'adulte, d'un vingtième à un dixième de milligramme chez l'enfant.

On fera la dilution dans du sérum physiologique à 7 pour 1000. Une ampoule de dix milligrammes sera diluée dans un flacon de cent centimètres cubes de sérum. Un centimètre cube de cette solution renfermera un dixième de milligramme de tuberculine.

Technique. — Le malade est apyrétique. La température rectale ne dépasse pas 37°,5 dans la journée. On injectera un ou deux centimètres cubes dans le tissu cellulaire sous-cutané, au flanc ou dans le muscle, au niveau de la région fessière, le matin de préférence, vers sept ou huit heures. Le malade reste couché pendant un ou deux jours. La température est prise toutes les deux heures.

Si la réaction est positive, la température s'é-

lève d'un à deux degrés ; quand le malade est nettement apyrétique, une élévation de six à sept dixièmes de degré peut être considérée comme suffisante. Cette élévation retombe à la normale dans les 12 à 24 heures qui suivent. De plus on note souvent de la rougeur, du gonflement et de la douleur au point d'injection.

Ostrowsky, Mœller et Lœvenstein pratiquent la méthode des injections réitérées, cinq en général, à trois jours d'intervalle. Rénon en fait trois. Si ces trois injections sont négatives, on n'est pas en présence de la tuberculose.

La méthode a fait l'objet d'expériences nombreuses. En médecine vétérinaire, Nocard, Vallée, Petit et la plupart des auteurs sont convaincus de la valeur clinique de la sous-cuti-réaction. Arloing, Rodet et Courmont ont cependant vu réagir des sujets indemnes de tuberculose, et des lapins tuberculeux ne pas réagir.

En médecine humaine, les faits signalés sont analogues. Si 60 pour 100 de tuberculeux certains réagissent, des malades tuberculeux avancés n'ont pas réagi, d'autres atteints de syphilis, lèpre, etc..., qu'on croyait exempts de tuberculose réagissent, d'autres enfin cliniquement sains réagissent encore.

Parkow, en 1907, signale trois cas de tuberculose avec examen histologique positif et sous-cuti réaction négative ; et un cas où la réaction fut positive et où l'autopsie faite avec le plus grand

soin ne donna nulle trace de foyer tuberculeux.

En résumé, les vétérinaires ont montré la grande valeur de la sous-cuti-réaction chez l'animal, comme moyen de diagnostic des foyers tuberculeux. Mais souvent ces foyers sont à peine perceptibles et sont trouvés chez des animaux ayant cliniquement toutes les apparences de la santé.

Chez l'homme, Nœgli prétend que 97 pour 100 des adultes sont porteurs d'un foyer tuberculeux en évolution ou guéri. Si cette prétention est exagérée, il n'en est pas moins vrai que de nombreuses tuberculoses passent inaperçues. Une réaction positive ne peut donc être au clinicien d'aucun secours puisqu'elle ne pourra lui indiquer si la tuberculose dépistée est ou non en voie d'évolution.

D'autre part, les doses indiquées pour la sous-cuti-réaction, un à deux dixièmes de milligramme sont considérées comme inoffensives. Les complications qui ont été signalées à la suite de la méthode l'auraient été au début de son application, parce qu'on employait des doses trop élevées de un à dix milligrammes. Qu'il nous soit permis de faire une simple remarque. Quand on voit le temps considérable que l'on met en tuberculinothérapie pour atteindre la dose d'un dixième de milligramme, sans réaction « *dangereuse* », on est autorisé à penser que cette dose d'un dixième de milligramme, injectée d'emblée, peut avoir sur la

lésion tuberculeuse une action nocive qu'il est interdit de provoquer.

La tuberculine-réaction de Marmorek

Dans le but de remédier aux dangers de la sous-cuti-réaction, Marmoreck, en décembre 1903, cherche à réaliser de façon plus précoce et plus inoffensive la réaction à la tuberculine.

Il opère non plus sur l'homme, mais sur l'animal ; c'est la « tuberculine-réaction précoce ». On inocule à un cobaye le liquide suspect, crachats, pus, liquide céphalo-rachidien. Puis on introduit dans la masse cérébrale, après trépanation, une petite quantité de tuberculine. La réaction se produit en quelques heures, même si l'on a inoculé très peu de bacilles.

Tuberculine-réaction de Nattan-Larrier. Tuberline-réaction-indirecte.

Nattan-Larrier, en janvier 1904, imagine une méthode basée sur le même principe. On injecte le liquide suspect dans le sac mammaire d'une cobaye en gestation. Six jours après, cette même cobaye reçoit une dose d'un centimètre cube de la solution de tuberculine au centième. Quand le liquide suspect est tuberculeux, il se produit une réaction thermique qui commence à la troi-

sième heure en général et qui dure de 24 à 48 heures.

Ces deux méthodes ne sont pas passées dans la pratique journalière.

Ophtalmo-réaction. — Oculo-réaction.

En mai 1907, Wolf-Eisner à la Société de Médecine de Berlin communique un procédé nouveau, Calmette, Breton, Petit et Painblan l'étudient. C'est l'ophtalmo ou oculo-réaction.

En voici la technique :

La tuberculine employée est la tuberculine sèche de l'Institut Pasteur de Lille. Chaque flacon contient cinq milligrammes de tuberculine. On la dissout au moment de s'en servir dans dix gouttes d'eau stérile. On peut se servir de la tuberculine en tubes compte-goutte individuels, contenant juste la quantité de solution à 1 pour 100 préparée pour une réaction.

Wolf-Eisner se sert d'une solution à 1 pour 100 de la tuberculine primitive de Koch ; Citrond'une solution à 2 pour 100 ; Comby d'une solution à 1 pour 200 chez les enfants.

On instille dans l'angle interne de l'œil du malade une goutte de la solution de tuberculine. (L'œil est sain, les paupières également.) Le malade ne doit pas se frotter l'œil, que l'on peut recouvrir d'un bandeau.

De deux à cinq heures après l'instillation, chez les tuberculeux, la conjonctive palpébrale s'injecte, devient rouge vif, s'œdématie, et il apparaît en même temps que du larmoiement une sécrétion fibrineuse assez abondante ; le sujet accuse un peu de gêne, une légère cuisson, mais pas de douleur. Ces signes atteignent leur maximum entre six et dix heures après l'instillation, puis s'atténuent et disparaissent au bout de 18 heures chez l'enfant, de 24 à 36 heures chez l'adulte, sans avoir été accompagnés de symptômes généraux.

Chez les non-tuberculeux on n'obtiendrait aucune réaction.

On distingue la réaction légère, la réaction modérée et la réaction violente ; cette dernière présente le tableau de l'ophtalmie purulente, avec gêne, œdème, sécrétion purulente.

On ne doit jamais réitérer l'ophtalmo-réaction sur le même, œil Il faut obtenir de suite la réaction.

Les statistiques publiées sur l'ophtalmo-réaction sont excessivement nombreuses : les unes pour, les autres contre. En règle générale, la méthode n'offre pas plus de sûreté que la sous-cuti-réaction. Des résultats positifs sont signalés chez des sujets sains, des résultats négatifs chez des tuberculeux.

Calmette estimait que la méthode permettrait de réaliser dans les familles, les écoles, l'armée, une sélection des sujets porteurs de lésions tuberculeuses en évolution.

Sans vouloir discuter l'importance de cette assertion au point de vue social, nous lui opposerons les conclusions de Delorme :

« En apparence précieux pour le diagnostic, chez le soldat, des tuberculoses pulmonaires au début, le procédé donne lieu communément à des interprétations cliniques et surtout médicales erronées si nombreuses qu'elles contre-indiquent absolument son emploi pour les médecins de l'armée. Dans un milieu comme l'armée, où, par respect pour l'homme, on demande la suppression des diagnostics écrits sur les billets d'entrée dans nos hôpitaux, il ne semblerait pas permis à un médecin d'infliger à un malade l'angoisse d'un diagnostic terrible, de la dernière évidence pour lui, et qui pèserait à jamais sur son moral.

Mais il est des complications de l'ophtalmo-réaction qui suffisent à condamner sans appel l'emploi de la méthode. Dès son apparition, Trousseau met en garde les praticiens contre ses dangers. Sydney, Stephenson, Terrien, Kalt, Artigue, Doret, Poulard, Barbier, Rénon, Van Durm et Stocki, Debelut, Waldstein, Aubineau, signalent des accidents oculaires nombreux, récents ou tardifs, conjonctivites aiguës et subaiguës, kératites, kératites interstitielles, ulcères de la cornée, iritis. Et ces complications s'aggravent encore quand on emploie l'ophtalmo-réaction en oculistique. Si ces accidents sont et restent locaux, il n'en est

pas moins vrai qu'ils existent. A quoi bon dès lors employer une méthode infidèle et dangereuse ?

Cuti-réaction

La méthode fut donnée par Von Pirkett en mai 1907. La tuberculine employée est la tuberculine de l'Institut Pasteur, délivrée en ampoules contenant dix milligrammes du produit par centimètre cube.

Après les soins d'antisepsie d'usage (lavage à l'alcool), on pratique au bras, dans la région deltoïdienne, une série de deux à trois scarifications en deux ou trois points différents. De ces trois scarifications l'une n'entame que l'épiderme, les deux autres sont plus profondes et peuvent donner lieu à un léger suintement sanguin.

On dépose sur ces scarifications une goutte de tuberculine qu'on étale à l'aide d'un vaccino-style par exemple. On laisse, dix minutes, exposé à l'air, puis on applique un pansement aseptique.

On peut faire sur le bras opposé trois autres scarifications sur lesquelles on dépose une goutte de glycérine simple, stérilisée, pour servir de points de comparaison.

Si la réaction est positive on voit dix à quinze heures après en moyenne une petite plaque rouge, autour des scarifications, qui augmente et s'indure. Rougeur, surélévation et induration, le tout ana-

logue à une plaque d'urticaire, donnant au doigt la sensation d'un grain de millet ou d'un pépin de raisin. Quelquefois apparaissent de petites vésicules, grosses comme la tête d'une épingle, remplies de sérosité louche. On peut encore noter une sorte de halo périphérique dont la teinte passe sans transition de la papule à la peau.

Vingt-quatre heures après, la papule pâlit, se desquame et disparaît graduellement. Les inconvénients de la cuti-réaction se bornent à une légère démangeaison au point scarifié. Suivant la coloration et l'étendue de la papule la réaction est dite faible (4 à 6 millimètres), moyenne (6 à 12 millimètres), forte (2 à 3 centimètres).

Si nous nous en rapportons à la brillante thèse de Lemaire (1909), la réaction n'offre rien de spécifique au point de vue anatomo-pathologique, mais comme elle est hors de proportion avec la lésion épidermique, la tuberculine en est évidemment la cause.

Schick, Entz, après de nombreuses expériences concluent en 1908, qu'une toxine d'origine microbienne quelconque, diphtérique, staphylococcique, donne les mêmes résultats. Sicard et Descomps ont des résultats inconstants ; Olmer et Terras aussi.

On peut faire à la cuti-réaction les mêmes objections qu'à la sous-cuti-réaction. Et si, règle générale, elle ne paraît d'aucun danger, on lui

reprochera surtout de donner des résultats qui varient suivant la peau du sujet, la profondeur des scarifications, l'hémorragie qui leur succède, etc.... Nous exposerons les résultats d'Abrami et Burnett (Société de Biologie, 13 juillet 1907). La réaction fut recherchée chez 47 adultes:

21 sujets non tuberculeux cliniquement ont présenté 8 fois une réaction nulle, 13 fois une réaction, plus ou moins nette, qui 4 fois fut forte.

21 sujets tuberculeux cliniquement ont présenté 7 fois une réaction nulle ou presque nulle, 14 fois une réaction plus ou moins nette qui une fois fut forte.

5 sujets normaux ont eu 2 fois une réaction nulle, 1 fois une réaction faible, 2 fois une réaction forte.

La réaction cutanée ne peut donc pas servir au diagnostic clinique ; elle est inconstante, irrégulière dans son apparition, dans son intensité et dans son aspect, sans qu'on voie les causes de cette irrégularité.

Percuti-réaction de Morro (1908)

L'opération consiste à frictionner la région deltoïdienne avec une pommade contenant parties égales de lanoline et de tuberculine ancienne de Koch. Réaction analogue à celle de Von Pirkett.

Cuti-réaction de Lautier (1908)

L'auteur applique sur la peau non préparée une boulette de coton hydrophile imbibée de 2 à 3 gouttes de tuberculine à 1 pour 100. On la recouvre d'une lamelle de gutta-percha, qui applique la boulette sur la peau. On recouvre le tout d'un pansement stérile. Après 48 heures, si la réaction est positive on voit de petites vésicules plus ou moins voisines, renfermant un liquide incolore. La peau sous-jacente est rouge et sèche. La réaction disparait graduellement dans les dix jours qui suivent.

Intra-dermo-réaction

L'intra-dermo-réaction à la tuberculine a été proposée par Mantoux en 1908.

Nous résumerons simplement ici nos essais personnels de ce procédé, essais faits en janvier 1910, dans le service de clinique de M. le Professeur Ollive.

L'intra-dermo-réaction consiste à inoculer en injection traçante à l'intérieur du derme une goutte de solution de tuberculine sèche à 1 pour 5.000. Après quelques heures, de quatre heures à vingt-quatre heures, il se forme chez les tuberculeux une papule rouge violacée, en surélévation

avec la peau avoisinante. Renaux (de Bruxelles) la compare à un nodule d'érythème noueux.

Une réaction faible disparaît en trois ou quatre jours. Une réaction forte dure parfois deux à trois semaines.

Nous avons pratiqué l'intra-dermo-réaction sur 30 malades dans une première série ; sur 25 malades dans une seconde série.

La solution de tuberculine a été la même pour tous les malades de chaque série.

Voici quels ont été les résultats :

Sur les 30 malades de la première série :

21 ont réagi à l'intra-dermo-réaction.

2 ont réagi de façon douteuse.

7 n'ont pas réagi.

Sur ces 30 malades :

7 étaient cliniquement tuberculeux ; 6 ont réagi ; un seul n'a pas réagi.

4 étaient suspects de tuberculose : un résultat fut positif, un douteux, deux ont été négatifs, dont l'un suspect de tuberculose pulmonaire, et dont le diagnostic s'est confirmé sous nos yeux.

19 malades n'étaient pas cliniquement des tuberculeux ; 13 ont été positifs, 6 négatifs.

Ont été positifs : 11 malades chroniques, cancer de l'estomac, tabès, cardiopathie, mal de Brigth, etc..., et deux convalescents (angine aiguë et fièvre typhoïde).

Ont été négatifs : deux malades chroniques et

quatre malades atteints d'affections aiguës dont un de rhumatisme articulaire aigu, deux de fièvre typhoïde, un de fièvre paratyphoïde (type Schott-müller).

13 malades ont réagi rapidement à la tuberculine, de trois à cinq heures après l'intra-dermo-réaction, dont 4 tuberculeux, 2 suspects de bacillose, 7 non suspects.

La réaction a été la plus marquée chez 12 malades dont 3 bacillaires et 9 non tuberculeux cliniquement.

Elle a disparu le plus rapidement chez 6 malades dont 4 tuberculeux.

Elle a duré le plus longtemps, dix jours, au minimum, chez 12 malades, dont 2 bacillaires et 10 non tuberculeux cliniquement.

Les résultats de la seconde expérience ont été sensiblement les mêmes. Sur 25 malades, 18 ont réagi positivement dont 5 tuberculeux, 7 n'ont pas réagi dont 2 tuberculeux.

Quelles conclusions tirerons-nous de ces deux expériences ?

1° Nos résultats ne sont pas très différents des statistiques données par Arloing et Courmont au Congrès de Lille (1909) pour l'avancement des sciences :

« Chez les tuberculeux pris en bloc, l'intra-der-
» mo-réaction donne environ 90 pour 100 de résul-
» tats positifs ; chez les individus suspects de tuber-

» culose 57 pour 100 ; chez les malades non clini-
» quement tuberculeux 45 à 50 pour 100. »

Notre moyenne est plus élevée pour ces derniers : environ 60 pour 100.

2° Les inconvénients de l'intra-dermo-réaction se sont bornés à de très légères démangeaisons au niveau des papules positives. La méthode est d'un emploi facile. La discrétion la plus complète à l'égard des malades a été observée. Mais ce qui est possible à l'hôpital ne l'est plus au dehors, et les inconvénients de l'intra-dermo-réaction au point de vue sociologique sont les mêmes que ceux des diverses autres réactions à la tuberculine.

3° Au point de vue clinique, trois cas se sont présentés :

I Le malade est tuberculeux.

II Le malade est suspect de tuberculose.

III Le malade n'est pas cliniquement un tuberculeux.

I. *Le malade est cliniquement tuberculeux.* — Les réactions ont été souvent les plus faibles et les moins durables chez des tuberculeux.

Chez deux malades, à tuberculose d'évolution lente, dont les crachats contiennent des bacilles de Koch, la réaction reste négative.

Chez deux malades, l'un atteint de pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse, l'autre de péritonite tuberculeuse, la réaction pratiquée à trois reprises reste négative.

II. *Le malade est suspect de tuberculose.* — Deux résultats positifs, deux négatifs. De ces deux derniers nous ne ferons que rapporter une observation succincte du malade qui occupe le lit nº 7.

Le 13 décembre 1909, jour de l'inoculation, il présente une légère matité au sommet droit ; les vibrations thoraciques sont augmentées, la respiration est rude. Le 22 décembre, il a des craquements en avant au sommet droit. Le 31 décembre, on entend des craquements en avantet en arrière au sommet droit. L'expectoration contient des bacilles de Koch. L'intra-dermo-réaction était restée négative.

III. *Le malade n'est pas cliniquement tuberculeux.* — Les réactions sont indistinctement positives chez des cardiaques, des rhumatisants, des tabétiques, des typhiques en convalescence. Ils ne sont pas tuberculeux cliniquement, mais nous ferons toutefois une restriction. Certains malades, du fait d'un séjour prolongé dans les hôpitaux, sont dans les conditions requises pour récolter le bacille de Koch.

En résumé, dans des conditions d'expérience semblables, l'intra-dermo-réaction donne des résultats positifs chez des tuberculeux aussi bien que chez des malades qui ne le sont pas cliniquement, et cela dans des proportions presque égales.

Elle peut se trouver en défaut chez des tuberculeux avérés.

Elle peut provoquer chez des malades non tuberculeux cliniquement, mais porteurs peut-être de ganglions profonds tuberculeux, des réactions positives. Mais le plus souvent, si de vieux tubercules calcifiés risquent de perdre leur incognito, le clinicien et le malade n'y trouveront aucun bénéfice.

Conclusion. — De toutes ces méthodes à la fois si vantées et si combattues, que nous reste-t-il ? Les unes dangereuses, les autres infidèles. Les meilleures n'apportent que de très vagues probabilités. Faut-il déjà proclamer la faillite de la tuberculine dans le diagnostic de la tuberculose humaine ? Il serait à nous bien présomptueux de l'affirmer.

Nous ne pouvons qu'accepter aujourd'hui son impuissance. Nous souhaitons que cette impuissance soit passagère et de peu de durée.

CHAPITRE IV

De la Tuberculinothérapie

Au mois de novembre 1910, sur les conseils de M. le Professeur U. Monnier, nous avons commencé à pratiquer la tuberculinothérapie sur vingt-huit malades de son service, atteints de tuberculose pulmonaire. Les résultats n'ont pas répondu à notre espoir. Faut-il incriminer la tuberculine, notre manière de procéder ? Nous vous soumettons en toute sincérité notre méthode et nos observations.

Le traitement porte sur unepériode de six mois. Les malades, pour la plupart, ont été suivis jusqu'à ces derniers jours de novembre 1911.

Du choix de la tuberculine

Quelle tuberculine allons-nous employer ?

Bien qu'au dire de leurs inventeurs chacune des diverses tuberculines proposées soit douée de propriétés nouvelles, l'action fondamentale reste toujours la même que celle de la lymphe de Koch.

C'est toujours la même action élective sur les lésions tuberculeuses et sur la température avec une intensité d'effet plus ou moins marquée.

Au point de vue thérapeutique il est bien difficile d'affirmer la supériorité de tel ou tel produit.

Avec Gouraud et Krantz on peut les diviser :

1° Tuberculines exo-bacillaires, tuberculines contenant les produits secrétés par les bacilles, comme la tuberculine primitive de Koch, le bouillon filtré de Denys, la tuberculine de Jacobs, Haentjens ;

2° Tuberculines endo-bacillaires, tuberculines contenant les corps mêmes des bacilles comme la T. R., la B. E. de Koch, les produits de Spengler ;

3° Tuberculines à la fois endo et exo-bacillaires contenant des toxines intra et extra-cellulaires, comme la tuberculine de Béraneck ;

4° Tuberculines modifiées chimiquement, comme les tuberculines de Hirschfelder, de Klebs.

Pour choisir entre ces produits divers, il faut nécessairement connaître leur mode d'action. Comment s'expliquer l'action thérapeutique de la tuberculine ?

Théories d'action thérapeutique de la tuberculine

Les théories sont nombreuses. On peut les ramener à deux groupes : théorie de l'action locale, théorie de l'action générale.

I. *Théorie de l'action locale.* — La tuberculine agit favorablement sur la tuberculose pulmonaire grâce à son action élective sur le tissu tuberculeux. Cette action spécifique est indéniable quant aux doses fortes de tuberculine. Nous en avons rapporté plus haut plusieurs exemples (Chapitres I et II). Pour les doses faibles, doses thérapeutiques actuelles, la clinique la met souvent en évidence.

Quelques millièmes de milligramme de tuberculine amènent souvent l'apparition de râles nouveaux, une expectoration plus riche en bacilles, etc...

La preuve en est faite d'ailleurs chaque fois qu'une dose supérieure à la dernière dose injectée amène une recrudescence des phénomènes observés.

Mais cette action spécifique est-elle une action favorable ? Nous ne le croyons pas. Jaquerod pense que l'irritation inflammatoire pourrait avoir une influence utile dans des cas de tuberculose torpide, à condition toutefois que cette irritation soit très modérée et juste suffisante pour occasionner un peu de prolifération cellulaire et par suite de formation conjonctive cicatricielle.

Pour Koch l'action de la tuberculine consiste surtout dans la nécrose du tissu tuberculeux, enkystant le bacille et diminuant sa vitalité.

Mitilescu croit à une production locale plus grande d'anticorps. Rien n'est venu à l'appui de

cette action favorable. Seul Denys aurait trouvé chez des chiens, traités par son bouillon filtré, des granulations tuberculeuses, ayant une forte tendance à la sclérose et contenant des bacilles dégénérés.

II. *Théorie de l'action générale.* — Sous l'influence des théories humorales actuelles, la plus grande partie des auteurs ont voulu voir dans la tuberculinothérapie non un véritable remède, mais une méthode d'immunisation, de vaccination contre la tuberculose.

Sahli Hermann de Berne, soutient que les tuberculines étant des poisons chimiques tuberculeux, n'ont pas la prétention de guérir, mais d'immuniser l'organisme par mithridatisme, non contre l'infection tuberculeuse, mais contre les poisons chimiques tuberculeux.

Jaquerod soutient que la tuberculine agit en excitant le bacille à sécréter ses toxines. Cette sécrétion de toxine, lorsqu'elle est provoquée lentement et par petite quantité peut parfaitement exciter l'organisme à produire une antitoxine ; il se ferait ainsi sur place une sorte de sérothérapie naturelle qui affaiblirait peu à peu la virulence du bacille, ce qui permettrait aux tissus de l'organisme de le résorber.

Wassermann et Bruck ont constaté la présence d'antituberculine chez les tuberculeux grâce à

la réaction de fixation du complément de Bordet-Gengou. Cohn, Simond, Hanno l'ont confirmé. Mais Lüdke signale que cette antituberculine est inconstante dans son apparition. Arloing prouve d'autre part non seulement l'inefficacité, mais l'inconvénient et même le danger de l'antituberculine dans le sérum.

Voici ses conclusions en médecine expérimentale :

« Une culture de bacilles de Koch atténués, » incapable de provoquer le développement de la » tuberculose chez le lapin par injection dans les » séreuses, détermine quelquefois une tubercu- » lose septicémique et, à coup sûr, une tuberculose » généralisée, lorsque les lapins ont été aupara- » vant injectés avec du sérum antituberculineux. »

Bischoff, Massol, Calmette, Arneth invoquent une augmentation de la leucocytose ; Wolf-Eisner la formation de bactériolysines. Nourney enfin, dit que l'action thérapeutique de la tuberculine n'est pas tant d'ordre biologique et histologique que d'ordre énergétique.

A quelle théorie nous rallier ?

Si nous sommes partisans de la théorie de l'action locale primordiale, nous choisirons une tuberculine exo-bacillaire, tuberculine primitive de Koch, bouillon filtré de Denys, dont l'action spécifique locale est prouvée déjà.

Si nous nous rallions à la théorie de l'action générale, nous choisirons avec Sahli Hermann, la tuberculine de Béraneck dont les toxines à la fois endo et exo-bacillaires pourront plus logiquement immuniser contre les vrais poisons tuberuleux qui sont endo et exo-cellulaires.

Les statistiques publiées par les auteurs sont toutes plus enthousiastes les unes que les autres pour prouver le succès de leur tuberculine. Nous en donnerons seulement deux exemples récents.

Denys, au Congrès de 1905 de Paris, publie le tableau suivant :

Malades injectés avec le bouillon filtré Denys

Succès	Insuccès
82,2 pour 100.	16,6 pour 100

Malades non injectés

Succès	Insuccès
10,2 pour 100	89,6 pour 100

Arloing et Dumarest à la Société de Biologie, octobre 1909, donnent :

T. Denys : 4 cas : 2 bons, 2 mauvais.

T. Beraneck : 12 cas : 8 bons, 4 mauvais.

Bouillon filtré Arloing : 23 cas : 13 bons, 6 mauvais.

Emulsion de bacilles Arloing : 2 cas : 2 bons.

Décocté aqueux Arloing : 1 cas : 1 bon.

L'étude que nous avons faite des tuberculines

nous faisait pencher surtout pour la tuberculine de Béraneck et la tuberculine T. A. K. de Koch. Mais on a reproché récemment au produit de Béraneck de posséder une toxicité égale à celle de la lymphe de Koch, tout en étant moins active. De plus la lymphe de Koch, étant de quinze ans plus âgée, l'expérimentation en a été plus complète. Nous la connaissons mieux. Les résultats favorables publiés n'ont pas établi de différence thérapeutique évidente entre les deux produits. Aussi nous avons préféré nous adresser pour nos essais à la tuberculine primitive de Koch, mieux connue et d'un maniement facile.

Quelle sera notre méthode de traitement ?

Dans la première partie de notre ouvrage, nous avons donné le traitement par la tuberculine tel que le concevait Denys (1903), comme l'avait préconisé Gœtsch en 1901 : « Commencer par de faibles doses et progresser assez lentement pour éviter toute réaction ».

Nous avons suivi les règles édictées par Denys pour son bouillon filtré, sauf en ce qui concerne les fébricitants :

I. — La dose initiale doit être choisie de façon à éviter sûrement toute réaction un peu violente.

II. — L'augmentation de la dose doit être proportionnée à la tolérance.

III. — On ne fera jamais de nouvelle injection pendant le cours d'une réaction.

IV. — On n'en fera pas davantage au moment où elle finit, mais on laissera au malade une période de repos entre la fin de la réaction et l'injection suivante.

V. — En cas de réaction faible et courte, on recourra à la même dose ; en cas de réaction prononcée ou prolongée on diminuera la dose ; *a fortiori* si la réaction est à la fois prononcée et prolongée.

Il faut s'entendre au sujet du degré de la réaction faible ou forte. On peut les diviser en trois catégories :

1° Les réactions insignifiantes, sans valeur ; ce sont les seules réactions au point d'injection, rougeur, surélévation de la peau, légère douleur, quand elles disparaissent rapidement.

2° Les réactions moyennes ; quand la température augmente de trois à quatre dixièmes de degré, que le malade « sent son poumon », que de l'érythème ou de l'urticaire se produisent au point de la piqûre, avec parfois de la céphalée, des troubles digestifs légers.

3° Les réactions fortes, avec élévation de température de huit dixièmes, un degré et plus ; points de côté, matité plus étendue, râles plus nombreux, expectoration plus abondante, pouls fréquent à 120 pulsations, etc...

I. — *La dose initiale doit être choisie de façon à éviter toute réaction un peu violente.* — La dose initiale doit être très faible. Engel et Bauer emploient deux centimètres cubes de T. A. K. Petruwsky commence avec un vingtième de milligramme. Koch, Turban, Jaquerod avec un ou cinq centièmes de milligramme. Ces doses sont beaucoup trop fortes. Des doses infinitésimales donnent parfois des réactions notables. Béraneck et Denys débutent à des doses que l'on peut appeler homéopathiques : un milliardème de centimètre cube de leurs produits.

Nous estimons qu'il est possible d'employer dès le début des doses un peu plus élevées. En règle générale nous avons débuté par un demi-millième de milligramme de tuberculine de Koch. Dans plusieurs observations, la réaction qui suivit fut jugée trop forte. La dose fut réduite à un quart de millième de milligramme. A cette dose nous n'avons jamais constaté de réaction qui parut être dangereuse.

II. — *L'augmentation de la dose doit être proportionnée à la tolérance.* — Petruwsky, Mœller marchent très vite pour arriver à réveiller l'action locale. Denys, Beraneck progressent suivant des lois mathématiques. Mais la facilité avec laquelle s'établit la tolérance varie considérablement d'un malade à l'autre. Il faut aller toujours très pru-

demment. En général nous augmentions les doses lentement. Nos injections se faisaient tous les quatre jours environ ou tous les six jours, suivant la dose employée : l'intervalle était plus grand quand la dose était plus forte.

Suivant que la réaction locale est plus ou moins marquée, suivant que la température monte de deux, quatre, six dixièmes de degré, nous restons à la même dose ou nous diminuons jusqu'à ce que la réaction soit insignifiante, sans élévation de température de plus de deux à trois dixièmes de degré, au maximum.

Aussitôt la tolérance obtenue nous augmentons la dose suivant une progression qui sera indiquée plus loin ; nous nous basons surtout sur les réactions présentées précédemment par chaque sujet.

Les solutions de tuberculine employées.

M. Allaire, pharmacien en chef de l'Hôtel-Dieu de Nantes et M. Kerbrat, interne en pharmacie du service avaient eu l'obligeance de nous fabriquer trois solutions de tuberculine, solutions qu'ils nous livraient en ampoules de verre d'un centimètre cube.

1° La solution A contenait un demi-millième de milligramme par centimètre cube.

2° La solution B contenait un millième de milligramme par centimètre cube.

3° La solution C contenait un centième de milligramme par centimètre cube.

Progression des doses.

Pour la progression des doses nous avons suivi en général les règles suivantes :

Après cinq jours d'observation, 1re injection : 1/2 centimètre cube de la solution A = 1/4 de millième de milligramme.

4 jours après, 2me injection : 1 cent. cube de A = 1/2 millième de milligramme.

4 jours après, 3me injection : 1 cent. cube 1/2 de A = 2/3 de millième de milligramme.

4 jours après, 4me injection : 1 cent. cube de la solution B = 1 millième de milligramme.

4 jours après, 5me injection : 1 cent. cube de B = 1 millième de milligramme.

4 jours après, 6me injection : 1 cent. cube 1/2 de B = 1 millième 1/2 de milligramme.

4 jours après, 7me injection : 2 cent. cubes de B = 2 millièmes ou 1/500e.

4 jours après, 8me injection : 2 cent. cubes 1/2 de B = 1 pour 333 de milligramme.

4 jours après, 9me injection : 3 cent. cubes de B = 1 pour 250 de milligramme.

4 jours après, 10me injection : 1/2 cent. cube de la solution C = 1 pour 200 de milligramme.

Repos de 7 à 8 jours.

11me injection : 1/2 cent. cube de C = 1 pour 200 de milligramme.

5 jours après, 12me injection : 6 divisions de cent. cube de C = 1 pour 166 de milligramme.

5 jours après, 13me injection : 8 divisions de cent. cube de C = 1 pour 125 de milligramme.

5 jours après, 14me injection : 9 divisions de cent. cube de C = 1 pour 111 de milligramme.

5 jours après, 15me injection : 1 cent. cube de C = 1 centième de milligramme.

Repos de 7 à 8 jours.

16me injection : 1 cent. cube de C = 1 centième de milligramme.

6 jours après, 17me injection : 1 cent. cube 1/2 de C = 1 centième 1/2 de milligramme.

6 jours après, 18me injection : 2 cent. cubes de C = 2 centièmes de milligramme.

Nous nous proposions d'atteindre ainsi le dixième de milligramme. Mais nos prévisions ne se sont pas réalisées, et nous n'avons atteint qu'une fois le 1 pour 100 de milligramme.

La durée du traitement.

Quant à la durée à assigner au traitement, elle est bien difficile à préciser. La limite de la tolérance varie avec chaque malade. Sahli se contente en général d'un dixième de milligramme répété pendant deux mois. Lüdke ne s'arrête qu'à 100

milligrammes de tuberculine. Hammer, Bandelier vont jusqu'à un gramme. D'autres pensent qu'il faut continuer tant que l'amélioration progresse, et s'arrêter quand l'état reste des mois stationnaire.

Denys dit que la cure ne sera jamais inférieure à quatre mois; dans les tuberculoses ouvertes elle durera de 6 à 7 mois, et davantage dans les cas graves. Certains auteurs préconisent encore des cures complémentaires.

La méthode des injections sous-cutanées.

Nous avons adopté la méthode des injections dans le tissu cellulaire sous-cutané. Nous nous sommes servis d'une seringue complètement en verre, du type Luer, d'une capacité de 1 centimètre cube, et d'une autre seringue de 5 centimètres cubes, dont le corps portait dix divisions égales par centimètre cube. L'aiguille était en platine iridié, très fine, longue de 2 à 3 centimètres environ.

La seringue est stérilisée chaque fois par l'ébullition. L'aiguille est portée au rouge. On aspire le liquide de l'ampoule à l'aide de l'aiguille. On porte de nouveau l'aiguille au rouge, on laisse refroidir et on injecte la tuberculine au malade dans le tissu cellulaire sous-cutané, à la région antéro-externe de la cuisse, dans une région de

préférence dépourvue de poils et de veines superficielles.

La région a été nettoyée avant l'injection à l'aide d'un tampon d'ouate imbibée d'alcool à 90°. On essuie simplement après l'injection avec un nouveau tampon, sans placer de collodion.

Nous n'avons pas voulu faire d'injections intra-veineuses ; des accidents graves leur ayant été imputées (cas de Kürrer, terminé par la mort). Bernheim a employé les injections intra-musculaires pour la tuberculine de Jacobs : il a été peu suivi. Schrœder a donné la tuberculine en inhalations par la voie trachéale ; Mœller en capsules par la voie stomacale ; Krause en lavements et en suppositoires par la voie rectale. Mais ces trois dernières méthodes sont incompatibles avec un dosage rigoureux de la tuberculine au point de vue de l'absorption, et ne peuvent être employées dans la pratique.

Quelques règles du traitement.

Il est, pour le traitement à la tuberculine, certaines règles, quant au malade, que l'expérience a consacrées.

En étudiant les statistiques nous avons constaté que le traitement à la tuberculine semblait surtout donner des résultats dans les sanatoria, où le repos est la grande règle de la vie journalière.

Nous n'avons donc pas suivi les conseils de Denys et Mœller qui proposent le traitement ambulatoire. Au contraire nos malades sont restés couchés au lit le jour de l'injection, ou, tout au moins, la plus grande partie de la journée, évitant toute fatigue, si légère qu'elle fut.

Toutes les fois qu'un incident pathologique quelconque, en particulier une poussée congestive, est survenu, nous avons suspendu le traitement jusqu'à sa disparition totale. Nous avons donc avec Rénon et malgré Denys, Bandelier, Lœvenstein considéré, comme une contre-indication formelle du traitement par la tuberculine, toute hémoptysie.

Dans le même ordre d'idées, nous avons interrompu le traitement chez la femme au moment des règles. Il est en effet admis, à la suite de Sabourin, par tous les cliniciens, que, durant la période menstruelle, on voit souvent survenir une augmentation de la température de 3 à 4 dixièmes de degré, avec des réactions de foyer signalées par l'apparition de râles de congestion. Une de nos observations (nº XXIV) vient à l'appui de nos dires.

La grossesse, au contraire, ne nous a pas parue une indication défavorable (v. observation nº XXV).

Que demanderons-nous à la tuberculinothérapie ?

Et maintenant qu'allons-nous demander à la tuberculinothérapie ?

Toute notre étude se rapporte à la tuberculose pulmonaire. Guinard disait en 1907 : « Il est bien difficile de préciser les formes cliniques de la tuberculose pulmonaire dans lesquelles on est autorisé à tenter l'essai de la tuberculinothérapie ; à ce point de vue tout est à faire. »

Quels sont les malades à traiter ? Nous nous rappelons les paroles de Maragliano à Paris (1905) :

« Quand on parle d'un traitement quelconque » de la tuberculose, il y a une question préalable » à résoudre : Qu'est-ce que le médecin demande » à un traitement de cette affection ? Question » nécessaire, parce que pour la tuberculose on a » des exigences qu'on n'a pas pour les autres ma- » ladies. Ainsi les médecins reconnaissent une » action spécifique à la quinine contre la malaria ; » et pourtant ce traitement ne guérit pas les alté- » rations des organes produites par la malaria. » La même chose arrive pour l'infection syphi- » litique et les mercuriaux.

» Mais au contraire pour la tuberculose, on » demande un traitement qui soit capable de » guérir tous les malades, quelque soit la période » de la maladie. Et puisque habituellement, on

» commence le traitement quand l'infection a
» déjà produit des lésions des poumons, aussi chez
» la plus grande partie des malades, les traite-
» ments échouent parce qu'il ne s'agit pas de lutter
» seulement contre l'infection, mais aussi contre
» les ravages produits par elle.

» Il faut donc arrêter aussi carrément que pos-
» sible les limites raisonnables pour juger quand
» un traitement est vraiment utile.

» Je suis convaincu qu'on doit se limiter à re-
» connaître l'utilité d'un traitement contre la
» tuberculose quand, soit au point de vue expé-
» rimental, soit au point de vue clinique il se
» démontre capable de défendre l'organisme contre
» l'infection, et qu'on ne doit jamais prétendre
» que ce traitement soit capable de reconstruire
» les tissus détruits, ou de lutter contre d'autres
» bactéries pathogènes qui viennent s'associer
» à celles de la tuberculose. Enfin on doit se li-
» miter à demander l'action contre l'infection tu-
» berculeuse, et non contre la phtisie : c'est-à-dire
» cet état pathologique complexe qui résulte des
» conséquences déjà éloignées de l'infection, des
» altérations des organes, des ravages produits
» par des infections secondaires. »

Est-ce à dire qu'on doit pour la tuberculine abandonner les phtisiques à partir d'une certaine période. Nous ne le croyons pas. Le bacille de Koch reste toujours la cause fondamentale de

l'extension des lésions. Si dans les cavernes, la flore microbienne est riche et variée, si certains phénomènes doivent être mis sur le compte des streptocoques, pneumocoques et des bacilles divers qui pullulent dans les cavernes pulmonaires, il n'en est pas moins vrai que le bacille de Koch reste à la base de toute lésion tuberculeuse, et que nous devons d'abord, dès le début de tout traitement, chercher à l'atteindre.

La tuberculine répondra-t-elle à cette proposition ?

Une division s'impose dès le début. Nous avons séparé les tuberculeux pulmonaires en trois grandes séries, dont les limites ne sont pas nettement tranchées, mais se fondent les unes dans les autres.

Dans le 1er degré, nous rangerons :

Les tuberculoses chroniques fermées à la période de germination (phtisie occulte de Bayle) et les tuberculoses à la période de conglomération, alors que le bacille de Koch n'apparaît pas dans les crachats.

Dans le 2me degré, nous placerons :

Les tuberculoses pulmonaires chroniques à la période de ramollissement, les tuberculoses ouvertes où les pertes de substance pulmonaire paraissent assez bien supportées.

Dans le 3me degré, les tuberculoses pulmonaires chroniques ouvertes, à la période des cavernes,

période dite de la phtisie pulmonaire, les tuberculoses caséeuses aiguës, pneumonie caséeuse, les tuberculoses granuliques, la granulie.

De ces malades devraient bénéficier du traitement surtout les tuberculeux afébriles, en particulier ceux des stades du début de la tuberculose. Il nous faudra le proscrire dans les formes miliaires, les formes à évolution rapide, les formes à tachycardie accentuée ; chez les grands nerveux, hystériques, épileptiques.

Les règles, l'hémoptysie, la fièvre seront des contre-indications.

Les avantages espérés.

Quels avantages, quels résultats peut-on attendre du traitement ?

Gouraud et Krantz prétendent que de tous les organes atteints de tuberculose, le poumon est le plus curable par la tuberculine.

Les statistiques sont nombreuses :

En 1896, H. Longstreet Taylor donne :

Sur 39 malades :

Pour le 1er stade, 84 pour 100 d'améliorations.

Pour le 2me stade, 70 pour 100 d'améliorations.

Pour le 3me stade, 45 pour 100 d'améliorations.

L'auteur emploie des doses de 1/100me à 1/20me de milligramme. Le maximum fut de 1 à 50 milligrammes.

En 1897, Bussenius avec 19 malades a de bons résultats.

Desplats avec 25 malades, également.

Rembold avec 43 cas a 18 décès, 12 améliorés, 13 guéris.

Dauriac avec 15 cas les voit tous améliorés.

Iez : 6 malades, aggravation.

Herzfeld : 9 malades, pas d'amélioration.

De la Camp 12 malades, action très inconstante.

Leick : 15 malades, pas de résultats supérieurs aux autres méthodes.

Schultze : 9 malades, pas d'amélioration, pas d'aggravation.

En 1901, Gœtsch : sur 224 malades traités : 12 morts, 37 en traitement. Sur 175 dont le traitement est terminé, 125 sont guéris et 50 améliorés

En 1905, Denys :

Guérison.....	43,6 pour 100.
Amélioration très nette.....	12,6 pour 100.
Amélioration légère.....	14,6 pour 100.
État stationnaire ou en recul.	6,0 pour 100.
Mort.....	29,6 pour 100.

En 1907, Hammer : 50 malades traités : 23 cas guéris ; emploie un dixième de milligramme au début et progresse jusqu'à un milligramme.

En 1909, Vitrac : 3 tuberculoses pulmonaires traitées : 3 échecs.

Mongour : 36 malades. « Dans la tuberculose » aiguë, la tuberculinothérapie paraît surtout » efficace chez les malades du 1er degré, mais il » ne faut pas oublier que ces malades fournissent » le plus grand nombre d'erreurs de diagnostic. » Chez les tuberculeux à lésions ouvertes du » 2me degré, le traitement est loin de présenter » la même efficacité. Chez les cavitaires, les in- » jections aggravent presque toujours la maladie. » Les bénéfices éventuels compensent-ils les risques » à courir ? »

Mœller, traite ses malades tout en leur laissant continuer leur vie normale. Il obtient 57 pour 100 de guérisons pour la 1re période, 31,6 pour 100 pour la 2me période, alors que les malades traités à domicile, sans injections, donnent 31 pour 100 de guérisons à la 1re période, et pour les autres périodes pas de guérison.

Il commence avec un dixième de milligramme et injecte en trois semaines jusqu'à dix milligrammes.

Petruschy donne 40 pour 100 de guérisons durables.

Humbert donne 44 pour 100 de guérisons.

Lüdke : sur 100 malades du 2me et du 3me degré :

	2me degré	3me degré
Améliorés :	37	16
Stationnaires :	17	9
Morts :	10	11

Jacobs publie :

Guérison	29,2 pour 100.
Grande amélioration	25,5 pour 100.
Amélioration partielle	38,5 pour 100.
Effet nul	1,0 pour 100.
Mort	5,8 pour 100.

Rénon : 30 cas :

Améliorés	63,4 pour 100.
Stationnaires	16,6 pour 100.
Aggravés	16,6 pour 100.
Morts	3,4 pour 100.

Nous venons de voir les résultats. Gouraud et Krantz nous indiquerons les avantages :

« Les forces reviennent peu à peu ; l'aptitude » au travail physique ou intellectuel grandit. — » La sensation de fatigue disparait en quelques » semaines. — Le caractère change, devient plus » confiant, plus gai. — Le sommeil est meilleur, » plus profond. — Les transpirations nocturnes » se tarissent. — La fièvre disparaît peu à peu ; » la courbe de température se régularise et se

» resserre. — Le pouls bat plus ample et plus » calme. — L'appétit augmente, les troubles di- » gestifs disparaissent ; le poids augmente. — » La toux et l'expectoration disparaissent presque » toujours dans les cas légers, s'atténuent dans les » cas intenses. — Les bacilles deviennent plus » rares, disparaissent des crachats. — Les signes » sthétoscopiques se localisent, diminuent d'in- » tensité, disparaissent. »

Tous ces phénomènes heureux sont dus à la tuberculine, car, disent Gouraud et Krantz, chez les malades guéris par le traitement ambulatoire on ne peut incriminer la cure de repos ; d'autre part Rœmisch, Gouraud et Krantz connaissent des cas où des malades stationnaires depuis des mois, malgré la cure diététoclimatérique et qui ne recommencent à faire des progrès que du jour où ils sont mis à la tuberculine.

Nous aurions été heureux de pouvoir rapporter de pareils résultats. Mais malgré tous les soins que nous avons apporté près de nos malades à la tuberculinothérapie, les avantages de la méthode ne nous ont pas paru si merveilleux.

Nous nous contenterons d'exposer nos observations et les quelques réflexions que chacune d'elles a pu nous inspirer.

Nos Observations

Nous avons classé nos observations de la façon suivante :

I. — Tuberculine dans le traitement des tuberculeux pulmonaires à la période de germination : cinq cas.

II. — Tuberculine dans le traitement des malades à la période de conglomération : deux cas.

III. — Tuberculine dans le traitement des malades à la période de ramollissement, avec légères pertes de substance pulmonaire : huit cas.

IV. — Tuberculine dans la période des cavernes ou de la phtisie pulmonaire : quatre cas.

V. — Tuberculine chez des emphysémateux considérés comme des tuberculeux : deux cas.

VI. — Tuberculine dans certaines formes hémoptoïques de tuberculose : deux cas.

VII. — Tuberculine pendant la menstruation.

VIII. — Tuberculine pendant la grossesse.

IX. — Tuberculine dans un cas de tuberculose pulmonaire compliquée de cystite et de néphrite tuberculeuses.

X. — Tuberculine dans un cas de tuberculose pulmonaire compliquée d'œdème pulmonaire.

XI. — Tuberculine dans un cas de pleuro-pneumonie tuberculeuse du type, décrit par Sabourin, dans son livre : « Des embolies bronchiques tuberculeuses ».

OBSERVATIONS

Tuberculine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire à la période de germination.

Observation I

Jeanne B..., 19 ans, ouvrière de fabrique.

Son père, malade depuis plusieurs années, tuberculeux, est mort il y a 4 ans. Sa mère est morte à la naissance de la malade.

La malade est réglée à 15 ans, bien réglée dès le début A 16 ans, bronchite.

La malade entre à l'hôpital le 14 novembre 1910, salle 20, lit n° 9, parce qu'elle tousse et a beaucoup maigri. Fatigue générale.

Actuellement, la malade, de taille moyenne, est très amaigrie ; face et muqueuses décolorées.

Température, 36°9 ; le soir, à 4 heures, 37°2. Pouls : 100 pulsations par minute.

Pas d'appétit. Sensation de pesanteur à l'estomac. Constipation. Poids : 42 kilogs.

Urines rouges, chargées en sel. Pas d'albumine.

Légère dyspnée. Douleurs dans l'épaule droite. Toux sèche, fréquente. Pas d'expectoration. N'a jamais eu d'hémoptysie.

A la percussion : matité au sommet droit en avant et en arrière. Vibrations augmentées.

A l'auscultation : à droite murmure vésiculaire très diminué, en arrière dans la fosse sus-épineuse surtout, en avant au-dessous de la clavicule. Pas de signes surajoutés

Le diagnostic est porté : Tuberculose du lobe supérieur du poumon droit à la période de germination.

La température, le lendemain et les jours suivants, se maintient entre 36°5 et 37°. Un peu plus d'appétit.

Le 20 novembre, le matin, à 8 h. 1/2 : injection à la face antéro-externe de la cuisse droite d'un demi-centimètre cube de la solution A de tuberculine : 1/4 de millième de milligramme. Température, 36°6 ; pouls : 90 pulsations.

Trois heures après : température, 37°2 ; pouls, 100 Le soir, à 4 heures : température, 37°5 ; pouls, 100.

L'écart a donc été de 4 à 5 dixièmes de degré environ.

Légère rougeur à l'endroit de la piqûre, qui disparaît le lendemain. Mêmes signes que précédemment à l'auscultation.

Le lendemain : température, 36°5 le matin, 37°2 le soir ; pouls, 100.

Quatre jours après la première injection, le 24 novembre, deuxième injection : 1/2 millième de milligramme. Pas de réaction apparente.

Le 28 novembre : 2/3 de millième de milligramme. Température, 36°4. 3 heures après, 36°7. Le soir, 37°2. Rougeur

avec léger soulèvement de la peau au point d'injection.

Les injections sont continuées de 4 jours en 4 jours, sans réactions notables, jusqu'à 1 pour 300 de milligramme de tuberculine.

Le 18 décembre. La malade paraît légèrement améliorée. Plus d'appétit. Poids : 43 kilogs 200. Pas de dyspnée. Toux moins fréquente. La matité n'a pas varié. Respiration très rude.

Deux jours après, le 20 décembre, nous nous proposions de faire une nouvelle injection, quant à notre étonnement nous constatons une température de 38°. Nous attendons au lendemain pour injecter la tuberculine, mais la température se maintient entre 37°5 et 38°.

Le 26 décembre, on perçoit quelques craquements secs en avant sous la clavicule.

La température retombe : 36°7, 37° ; mais les craquements persistent.

Le 5 janvier 1911. Température, 36°6. Injection de tuberculine de 1 pour 500 de milligramme. Pas de réaction appréciable.

Le 9 janvier. Injection de 1 pour 300 de milligramme.

Température, 36°8. Trois heures après, température, 37°4 ; le soir, 37°6. Rougeur, gonflement de la peau au point d'injection. Les signes ne varient pas à l'auscultation.

La température persiste : 37°5, 38°, pendant plusieurs jours. La malade a moins d'appétit. Insomnie. Elle s'afflige d'autant plus qu'on arrête les injections, alors qu'elle a grande confiance dans le procédé.

La température reste élevée. Pouls, 110.

A l'auscultation, expiration rude et prolongée. Au sommet droit, pectoriloquie. Râles secs et râles plus gros. Toux fréquente, quinteuse. Expectoration muqueuse, aérée, ne contenant pas de bacilles de Koch.

Le 10 février. Poids : 41 kilogs. Température oscille entre 36°9 et 38°2. Pouls, 100. Expectoration plus épaisse contenant quelques rares bacilles de Koch. Sueurs abondantes la nuit.

A l'auscultation, craquements secs et quelques craquements humides au sommet droit.

La malade se maintient dans cet état avec des alternatives d'améliorations et de rechutes durant les quinze jours qui suivent.

Elle sort, le 26 février, pour aller, nous dit-elle, chez des parents à la campagne. Elle tousse beaucoup. Expectoration abondante, survenant surtout au réveil après des quintes de toux. Température : le matin, 37°9 ; pouls : 102.

A l'auscultation, les signes de ramollissement s'accentuent.

Conclusion. — Les injections de tuberculine, poursuivies jusqu'au 1 pour 300 de milligramme, n'ont pas arrêté l'évolution rapide des lésions.

La première période d'amélioration évidente paraît être due au changement de régime, au repos et aux conditions meilleures en général dans lesquelles se trouvait la malade.

Faut-il incriminer nos injections de tuberculine dans la progression constante de la maladie.

Nous ne le pensons pas. Le terrain était défavorable.

Cette ouvrière de fabrique est surmenée. Elle travaille dans une raffinerie, onze heures par jour environ, dans une atmosphère viciée par des poussières de toutes sortes. Elle habite chez des parents, dans une maison obscure, mal aérée, au fond d'une cour. Son salaire est de 1 fr. 75 par jour, somme avec laquelle elle doit subvenir à tous ses besoins, d'où nourriture défectueuse. Elle a des antécédents tuberculeux, son père.

A 16 ans, elle a traîné sa bronchite, mal soignée. Nous estimons donc que la tuberculose a évolué aussi rapidement grâce aux conditions déplorables d'hygiène et de soins de la malade ; la tuberculine doit être mise hors de cause. Mais nous n'avons pas constaté les avantages, décrits par Gouraud et Krantz, qu'il était légitime d'attendre du traitement.

Observation II

Eugénie H..., 23 ans, domestique.

A. H. — Père et mère bien portants. Trois frères aînés, une sœur, bien portants.

A. P. — Habite la campagne jusqu'à l'âge de 18 ans ; vient à Nantes comme bonne à tout faire dans une maison bourgeoise où vit une vieille dame qui tousse.

La malade aurait eu une pleurésie droite à 15 ans.

N'est pas réglée depuis 5 mois. Pas de signes de grossesse.

Peu d'appétit. Selles régulières.

Se plaint d'oppression fréquente, avec palpitations de cœur survenant souvent après les repas.

Amaigrissement marqué, surtout aux muscles de la région antérieure du thorax.

Température : 36°4, 36°8. Pouls, 82 pulsations. Poids, 45 kilogs. Pas de sueurs nocturnes.

Quintes de toux après les repas, nausées, parfois vomissements après les repas. Peu ou pas d'expectoration.

Malade nerveuse, impressionnable, sans énergie.

Urines normales.

Mouvements respiratoires fréquents. Douleurs vagues entre les omoplates. La malade aurait eu, au mois de mai précédent, quelques crachats striés de sang, mais qu'elle dit « venir de la gorge ».

A la percussion : matité plus accentuée en arrière à droite et submatité en avant à gauche sous la clavicule. Vibrations augmentées.

A l'auscultation : en arrière, à droite et en haut respiration rude et soufflante, surtout près du hile ; en bas, murmure vésiculaire diminué ; en avant, à gauche sous la clavicule, expiration rude et prolongée.

L'état reste le même les quatre jours suivants.

Au bout de cinq jours, première injection de 1/4 de millième de tuberculine à la face antéro-externe de la cuisse, à 9 heures du matin.

Température, 36°3. Pouls, 88 pulsations.

Deux heures et demie après : température, 36°9 ; pouls, 90. Le soir : température, 37°3 ; pouls, 90. Légère rougeur au niveau de la piqûre.

Les injections sont poursuivies régulièrement de 4 jours en 4 jours, en progressant suivant la méthode indiquée plus haut. Mais à 1 pour 500, température. 36°7 ; le soir, 37°2. Rougeur très étendue au point d'injection. Soulèvement de la peau, douloureux ; véritable plaque d'érythème. Cette inflammation dure 48 heures, disparaît peu à peu.

On attend six jours avant de reprendre une nouvelle injection. Les phénomènes stéthoscopiques ne varient pas.

Six jours après, nouvelle injection, mais au millième de milligramme seulement. Pas de réaction.

4 jours après, un millième et demi ou 1 pour 750 de milligramme : réaction locale prononcée.

4 jours après : injection à 1 pour 500 de milligramme ; nouvelle réaction locale forte avec soulèvement de la peau, rougeur, douleur. Température, 37 °4. Cette réaction dure deux jours.

A l'auscultation : en avant à gauche, quelques craquements secs ; à droite, respiration faible ; en arrière et à droite, souffle moins intense au niveau du hile ; mais craquements secs dans la fosse sus-épineuse.

Toux moins fréquente, expectoration, pas de bacilles de Koch. La malade a maigri : 44 kilogs 500, d'où perte de 500 grammes.

L'appétit semble un peu meilleur cependant.

Les injections sont arrêtées cinq jours. On les reprend à

1 pour 750 de milligramme. La réaction locale est encore plus vive que les précédentes.

Des essais furent tentés à plusieurs reprises, en revenant jusqu'au demi-millième de milligramme, mais jamais nous n'avons pu dépasser le 1 pour 500 de milligramme. Toujours la réaction s'est montrée si forte à cette dose que nous n'avons pas osé la dépasser.

D'autre part, les lésions augmentent. Les râles secs de bronchite du sommet gauche s'accentuent. A droite en arrière, le sommet du poumon paraît ne plus respirer. Les crachats contiennent quelques bacilles de Koch. La toux est fatiguante, surtout le matin. La température oscille entre 36°3 et 37°5. Pouls, 90 pulsations.

La malade quitte le service deux semaines plus tard. Elle a encore perdu 500 grammes. Poids : 44 kilogs.

Voici les conclusions qu'à la sortie de la malade nous avions tiré de son observation : Il semble que les toxines des bacilles de Koch avaient laissé une certaine place pour notre tuberculine ; mais que, passé certaine dose encore tolérée, l'organisme marquait par ses réactions son impuissance à tolérer une quantité de tuberculine plus grande.

D'autre part, les bons effets attendus du traitement ne se sont pas faits sentir. La malade quitte le service, plus atteinte qu'à son entrée.

Une surprise devait nous attendre au sujet de cette malade. Le mois dernier, en octobre 1911,

nous l'avons rencontrée dans un bon état de santé apparent. Elle nous apprit qu'après un séjour de quatre mois à la campagne, chez ses parents, elle avait engraissé s'était sentie plus robuste. La toux est très diminuée. Elle ne crache presque plus, sauf le matin. Elle a repris son service de domestique chez un médecin. Ses fonctions sont moins fatiguantes que naguère.

Sur notre demande, elle a bien voulu se laisser examiner de nouveau. A la percussion, matité à droite, en arrière et en avant ; matité à gauche, en avant, au sommet. A l'auscultation : à droite, au sommet, signes de ramollissement avec légère perte de substance ; à gauche, en avant, quelques râles secs. Malgré ces lésions, l'état général semble bon. Il ne nous a pas été possible de prendre sa température.

Nous reviendrons donc sur nos conclusions premières. Les séries d'injections de tuberculine ont peut-être été plus utiles qu'elles ne l'avaient semblé tout d'abord. Les lésions n'ont presque pas augmenté depuis sa sortie de l'hôpital. L'état général est meilleur. Sans oser nous prononcer en faveur de la tuberculine, nous estimons du moins qu'elle n'a pas été défavorable. Et ne pourrait-on pas, jusqu'à un certain point, admettre que nos essais successifs, sans dépasser la dose nuisible, ont accoutumé l'organisme à se défendre contre des assauts analogues, dus aux toxines des

bacilles de Koch dont la malade est imprégnée. Il semblait, disions-nous plus haut, qu'il y avait place pour plus de toxine. Nos tentatives à la dose-limite de la tolérance n'étaient pas prolongées. Au contraire nous revenions vite en arrière, à des doses plus minimes. L'organisme avait donc le temps de se ressaisir et de reconstituer sa défense sur des bases plus solides chaque fois. Et quand les toxines du bacille de Koch dans le poumon ont effectué leur attaque, n'ont-elles pu trouver devant elles un terrain plus solide, une défense plus énergique, accoutumée à résister à des attaques semblables, et pouvant le faire avec plus de succès ?

Tout ceci n'est qu'une hypothèse, et nous n'avons pas la prétention d'en faire un article de foi. La plupart de nos observations ne répondent pas d'ailleurs à pareille espérance.

Une autre conclusion à déduire de cette observation, c'est que si bon effet il y a, dû à la tuberculine, cet effet ne s'est fait sentir qu'après une cure de repos de quatre mois à la campagne.

Il sera donc nécessaire d'associer à la tuberculinothérapie la cure de repos et d'aération permanente à la campagne. En effet, la tuberculine n'est pas pour nous un remède d'hôpital.

Les résultats obtenus à l'hôpital ont toujours été des plus médiocres. La tuberculine sera employée à la campagne, soit chez des malades

surveillés chaque jour par un médecin connaissant bien le maniement de la tuberculine, soit au sanatorium, quoique nous soyons peu partisan en général de l'agglomération des tuberculeux.

Observation III

Marie M..., 18 ans, domestique ; élevée à l'ouvroir des Dames blanches. Elle est dans le service depuis un mois avant notre arrivée.

C'est une grosse et courte fille blonde que tous les habitués du service connaissent, grâce à sa bonne humeur. Elle a toutes les apparences d'une parfaite santé. Malgré cela, depuis environ 4 ans, elle vient chaque hiver à l'hôpital pour bronchite chronique.

Après un examen plus attentif, on constate que le teint rose de la jeune fille marque une anémie caractérisée par de la pâleur des conjonctives et des muqueuses. C'est une tuberculeuse, mais une tuberculeuse grasse, qui rentre dans la classe de celles que signale Sabourin (*Journal des Praticiens*, 1902. *Revue de Médecine*, 1903).

La température est de 36°5, 37°. Le pouls a 70 pulsations. Elle est bien réglée. Pas de troubles digestifs. De l'appétit. On lui a dit qu'elle était tuberculeuse, qu'il fallait du repos et de la « bonne nourriture » pour guérir. Elle suit ces préceptes avec la volonté bien arrêtée de guérir. On ne pourra jamais la qualifier de « nerveuse ». Dans le service, elle aide les infirmières pour les besognes les moins captivantes, tout en évitant toute fatigue.

Elle tousse, la nuit et le matin au réveil. Pas d'expectoration (grosses amygdales). Poids : 51 kilogs.

A la percussion : matité aux deux sommets en arrière, plus accentuée à gauche. Vibrations augmentées.

A l'auscultation : en arrière des deux côtés, inspiration rude et grave, expiration rude et prolongée. Pas de bruits surajoutés.

Après cinq jours d'observation, température, 36°3 ; première injection de tuberculine : 1/2 millième de milligramme.

Trois heures après : température, 36°4 ; le soir, 36°9. Pouls, 80. Légère rougeur au point d'injection.

Le lendemain, la rougeur s'est accentuée. Plaque d'érythème douloureuse. Température, 36°7. L'absence de fièvre et de toute réaction appréciable de foyer nous fait continuer la série progressive des injections.

Chaque injection est suivie en général d'une réaction locale assez vive, douloureuse, mais toujours sans fièvre, et qui n'augmente pas parallèlement à la dose. Les symptômes pulmonaires ne varient pas.

A 1 pour 250 de milligramme, on est obligé de suspendre pendant dix jours les injections. Une amygdalite, avec élévation de température de 37°8, 38°, étant survenue.

On reprend les injections qui sont poursuivies jusqu'au centième de milligramme, sans réaction pulmonaire.

On a répété cette dose pendant cinq semaines environ. Puis repos de quinze jours. Reprise des injections au centième de milligramme pendant un mois, avec repos de deux semaines. Le traitement a été poursuivi pendant cinq mois.

La dose d'un centième de milligramme ne put être dépas-

sée. Chaque injection s'est accompagnée au point de la piqûre de vive réaction locale, sans élévation de température ni accélération du pouls. Mais à toutes les fois qu'on a tenté de franchir cette dose, la réaction locale a pris les allures d'une véritable lymphangite. Aussi n'avons-nous pas jugé utile d'augmenter la dose.

C'est la seule malade chez qui nous sommes arrivé à injecter un centième de milligramme.

Quand nous avons quitté le service, elle avait augmenté de 2 kilogs 700.

Nous avons pu la suivre jusqu'à ces derniers jours de novembre 1911. Elle est restée comme infirmière dans le service de la salle 20 (service des tuberculeuses). Les signes pulmonaires sont toujours bornés à de la rudesse respiratoire. L'état général est très bon.

Conclusion. — C'est le seul réel succès dont nous puissions nous enorgueillir dans nos essais sur la tuberculine. La malade a suivi un traitement régulier de cinq mois. L'amélioration manifeste persiste six mois après la cessation du traitement. La seule objection qui pourra nous être présentée c'est que quatre années durant, elle a subi chaque hiver un traitement à l'hôpital, et que sa tuberculose n'avait pas laissé de lésions trop profondes. Devons-nous donc tirer vanité d'une amélioration qui semblait avoir été obtenue antérieurement aussi par des traitements différents. L'objection est sérieuse. Il faudrait pour la

réfuter que la guérison se maintienne encore longtemps ; l'avenir nous l'apprendra.

En tous cas, nous ne pourrons pas nous baser sur l'absence de réaction à la tuberculine pour établir sa guérison, car dernièrement encore une intra-dermo-réaction, pratiquée sur la malade, fut suivie d'une vive réaction au point d'injection.

Observation IV

Joseph C..., marin, 32 ans.

Pas d'antécédents tuberculeux familiaux.

Le malade revient très fatigué d'une campagne de seize mois.

Infiltration tuberculeuse du sommet gauche, avec souffle à la partie moyenne du poumon, en arrière. Toux peu fréquente. Pas d'expectoration. Amaigrissement des muscles du thorax ; creux sus-claviculaires très prononcés ; muscles des membres en bon état.

Température, 36°5 ; le soir, 37°1. Pouls : 70 à 80 pulsations.

Après cinq jours d'observation, première injection de tuberculine à un demi-millième de milligramme. Légère élévation de température le soir, 37°5. Un peu de rougeur au point d'injection.

Le traitement est continué progressivement. Au millième de milligramme, réaction fébrile plus prononcée, 38°. On s'arrête au millième pendant 3 injections : 37°6, 37°2. On

injecte de nouveau jusqu'à 1 pour 333 de milligramme, mais : température, 38°2 ; pouls, 90. Quelques râles de congestion au sommet gauche.

Arrêt des injections pendant une semaine. Reprise des injections à 1 pour 500 de milligramme. Température, 37°9. Vive réaction locale. Craquements secs au sommet gauche, en arrière. Expectoration aérée. Pas de bacilles de Koch.

On revient au millième de milligramme. Pas de réaction. Mais chaque fois qu'on atteint 1 pour 500 de milligramme, la température s'élève de six à huit dixièmes de degré.

Le traitement est continué pendant quatre mois, avec périodes de repos de huit jours tous les mois.

Le malade quitte le service sans avoir été amélioré.

A la percussion : matité en avant et en arrière dans tout le sommet gauche, submatité en avant et à droite.

A l'auscultation : souffle intense au niveau du hile et craquements secs abondants en avant et en arrière au sommet gauche.

A droite au sommet, respiration rude en arrière, en avant peut-être quelques râles secs.

Conclusion. — Quatre mois de traitement n'amènent aucune amélioration.

Observation V

Louise N..., 29 ans, lingère.

Lourde hérédité tuberculeuse. Mère et trois frères morts de tuberculose pulmonaire. La malade a eu, à l'âge de 16 ans, une pleurésie avec épanchement.

Amaigrissement. Toux sans expectoration. A l'auscultation, signes d'induration avec quelques craquements secs au sommet droit. Fièvre légère continue. Température : 37°5 le matin, 36°9 le soir. Pouls à 90 pulsations.

Après cinq jours d'observation, injection de 1/4 de millième de tuberculine. La température est de 36°8. Trois heures après, la température a baissé de six dixièmes de degré : 36°2. Pouls : 90. Le soir, la température remonte à 37°. Pas de réaction locale appréciable.

Le traitement est suivi progressivement jusqu'à 1 pour 500 de milligramme. A cette dose, vive réaction locale et générale, plaque d'érythème, douloureuse ; température, 38°3 ; pouls, 110 pulsations par minute.

On revient au millième de milligramme ; mais encore vive réaction locale et générale. Température, 38°.

On s'arrête pendant deux injections à cette dose, sans nouvelle réaction. On progresse de nouveau jusqu'à 1 pour 500 de milligramme. A cette dose, vive réaction locale, mais au lieu de l'élévation de température qui l'accompagnait précédemment, abaissement de température de quatre dixièmes de degré trois heures après l'injection. Température, 37°1 ; 3 heures après, 36°7. Pouls, 100.

A l'auscultation, les lésions ne se sont pas améliorées. Au contraire, signes de ramollissement au sommet droit. Souffle dans l'espace scapulo-huméral gauche. Expectoration contenant quelques bacilles de Koch.

La malade quitte le service après trois mois de traitement.

La tuberculose n'a pas rétrocédé.

Conclusion. — La tuberculine n'a pas eu d'action favorable.

Un point à noter dans cette observation : l'abaissement de la température de 3 à 4 dixièmes de degré après l'injection de tuberculine, fait signalé également par Gouraud et Krantz.

Tuberculine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire à la période de conglomération

Observation VI

Jean L..., 26 ans, garçon de café.

Pas d'antécédents héréditaires. Malade depuis un an. Toux, amaigrissement, sueurs nocturnes. Poids : 56 kilogs.

Matité en avant sus et sous la clavicule à droite, en arrière dans les fosses sus et sous épineuses. Percussion douloureuse. Vibrations +.

A l'auscultation : souffle diffus dans tout le sommet droit à prédominance expiratoire, avec râles de bronchite et craquements secs après la toux ; à gauche, respiration forte de suppléance.

Température, 37°4. Pouls, 80 pulsations.

Après huit jours d'observation, première injection de tuberculine d'un demi-millième de milligramme. Trois heures après, élévation de température : 37°4-37°6.

Le traitement, avec des alternatives d'arrêt occasionnées par des réactions fébriles de 4 à 6 dixièmes de degré, est poursuivi jusqu'à la dose de 1 pour 250 de milligramme de tuberculine. A cette dose la température s'élève à 38°. Elle y reste avec persistance : 38°3, 38°, 38°5. Pouls : 100 pulsations. Les injections sont arrêtées.

L'amaigrissement a augmenté. Poids : 54 kilogs 200. La toux, les sueurs n'ont pas varié.

A l'auscultation, signes de ramollissement à droite. Craquements humides.

Expectoration épaisse avec bacilles de Koch dans les crachats.

Conclusion. — Les injections de tuberculine n'ont eu aucune influence heureuse sur l'évolution de la tuberculose. Le traitement fut cessé trois mois après qu'il fut institué. Le malade quitte le service cinq semaines après la cessation de la tuberculine, pour entrer salle 6 service spécial de tuberculeux. La fièvre et l'amaigrissement persistent.

Observation VII

Clémentine R..., 24 ans, domestique. Orpheline, élevée aux Dames blanches. Malade, dit-elle, depuis six mois. Amaigrissement, prétend avoir perdu six kilos depuis cinq mois. Poids : 46 kilos.

Toux. Expectoration muqueuse sans caractères spéciaux.

Signes d'induration. Bronchite au sommet gauche. Craquements secs. Submatité de la base gauche, sans obscurité respiratoire. Quelques frottements. Pas de température : 36°5, 37°. Pouls, 70 pulsations.

Après cinq jours d'observation, première injection d'un demi-millième de milligramme de tuberculine, suivie, trois heures après, d'une élévation de 5 dixièmes de degré : 36°6-37°1. Pouls, 110 pulsations. Réaction locale insignifiante.

La malade est très émotive.

Le traitement est poursuivi progressivement jusqu'à 1 pour 333 de milligramme. Pas d'élévation de température après les injections. Les lésions pulmonaires évoluent vers le ramollissement. L'expectoration augmente. Crachats non aérés, jaune verdâtre, arrondis, contenant des bacilles de Koch. Craquements humides au sommet gauche, en avant, avec quelques râles plus gros, râles cavernuleux.

La température s'élève, avec de grandes oscillations à type matutinal : 36°3 le soir, 38°2 le matin au réveil.

Les injections sont arrêtées devant la persistance de cette fièvre.

Conclusion. — La tuberculose pulmonaire n'a pas marqué de temps d'arrêt malgré le traitement à la tuberculine. De cette observation et de la précédente nous ne pouvons conclure favorablement pour la tuberculinothérapie. Les lésions ont augmenté rapidement. Doit-on dans la tuberculose pulmonaire à la période de conglomération, ne jamais pratiquer ce mode de traitement ? Il est un fait. Qui dit stade de conglomération, dit insuffisance de l'organisme à limiter les premiers foyers bacillaires. L'organisme est alors imprégné des toxines tuberculeuses. Injecter de la tuberculine, c'est ajouter une quantité de toxine, si minime soit-elle qui peut suffire à rompre l'équilibre, à précipiter la marche des lésions. Ce qui tendrait à nous le faire penser, c'est que chez nos deux malades apyrétiques tout d'abord, la fièvre s'installe persistante après l'injection d'une quantité de tuberculine à peu près la même dans les deux cas.

Tuberculine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire à la période de ramollissement, avec légères pertes de substance pulmonaire

Observation VIII

Le 6 novembre 1910, entre salle 9, lit nº 4, un jeune breton de 17 ans. Son père et sa mère sont morts de tubercu-

lose. Deux frères sont morts de la même maladie. Il ne lui reste qu'un frère, de deux ans plus jeune que lui, et dont l'aspect n'est pas des plus robustes.

Le malade exerce la profession d'apprenti cuisinier depuis trois ans déjà. Son existence se passe dans des cuisines de « gargotes », malpropres, surchauffées ; la nuit il couche dans des mansardes trop froides ; et ses camarades n'ont à lui proposer comme tout remède que quelques verres de rhum dérobé au patron. Comme nourriture, ce que les clients ont laissé de côté, mais nourriture refroidie, indigeste.

Le résultat ne s'est pas fait attendre. Chaque hiver il tousse. On lui dit qu'il a une bronchite, qui semble s'améliorer à chaque printemps. Mais l'hiver dernier, il a eu du surmenage ; le mois d'octobre fut très dur. Et la bronchite a progressé. Le malade tousse, n'a plus d'appétit. Il est anéanti, incapable de réagir.

C'est un grand garçon à la physionomie sympathique, intelligente. La face est pâle, très amaigrie, les muqueuses décolorées ; les cils, les sourcils, les cheveux, très noirs, font contraste. C'est le type classique du bacillaire.

La température est de 37°6, 36°9. Pouls : 90 pulsations. Poids : 52 kilos.

A l'examen : amaigrissement des muscles du thorax, matité et augmentation des vibrations à droite, au sommet et dans la partie moyenne, en arrière ; submatité en avant et à gauche sous la clavicule.

On l'ausculte : en avant à gauche, murmure vésiculaire très affaibli ; à droite, respiration forte de suppléance ; en

arrière à droite, dans toute la moitié supérieure du poumon, respiration rude et soufflante avec quantité de râles secs et quelques gros râles humides, tout à fait au sommet.

Il tousse, surtout la nuit. Ses crachats contiennent des cellules de pus et de nombreux bacilles de Koch. Pas d'appétit. Insomnie ; se réveille souvent la nuit, couvert de sueurs. Les urines contiennent des traces d'albumine.

Sous l'influence du repos absolu et du changement de régime alimentaire, ces phénomènes s'amendent. Le malade dort mieux, les sueurs disparaissent. La toux est moins fréquente, moins pénible. Un peu plus d'appétit. La température ne dépasse plus 37°2.

Dix jours après son entrée, le traitement par la tuberculine est institué.

Injection de 1/4 de millième de milligramme de tuberculine. Pas de réaction. Les injections sont poursuivies de 4 jours en 4 jours sans rien amener qu'une légère réaction locale non douloureuse.

Au trois-millième, 1 pour 333 de milligramme, la réaction est plus vive, plus douloureuse. La température s'élève à 37°6. On s'arrête huit jours. On reprend au deux-millième : réaction peu marquée, 37°2. Le malade paraît amélioré.

L'état général est meilleur. L'appétit est revenu. Les sueurs n'ont pas reparu. A l'auscultation, les râles paraissent diminuer d'intensité et de nombre. Les bacilles de Koch sont toujours présents dans les crachats.

Les injections de tuberculine sont poursuivies jusqu'à 1 pour 250 de milligramme. On se disposait à injecter cinq millièmes de milligramme, quand le malade est pris subi-

tement, dans la nuit, de frissons, de sueurs. Température : 39°5 ; pouls, 120. Le lendemain matin : 38°2 ; pouls, 120.

A l'examen : dans tout le poumon, gros râles de bronchite généralisée, surtout aux deux bases et à droite. Anorexie, langue saburrale, constipation. Cet état dure une huitaine de jours, avec une température élevée, pouls fréquent, toux opiniâtre. Les injections de tuberculine ont été interrompues dès le début. Elles sont reprises 18 jours après, la fièvre étant tombée. Température : 37°2, 36°7. Mais on le reprend peu de temps, car dès le deux millième de milligramme le malade dénote une hypersensibilité toute nouvelle. Les réactions sont fortes, avec érythème local douloureux. La température s'élevant de 7 à 8 dixièmes de degré après les injections.

Pendant ce temps, à la suite de cet état « grippal », les lésions pulmonaires ont évolué. Aux craquements secs ont succédé des craquements humides dans tout le lobe supérieur droit. Des craquements secs ont apparu en avant et à gauche. L'expectoration très abondante, faite de pus et de mucosités verdâtres, quelquefois striées de sang, fourmille de bacilles de Koch. Les sueurs ont reparu. La fièvre s'installe avec de grandes oscillations : 39°, 38°6, 36°8. Des vomissements tenaces surviennent après les repas.

Les injections de tuberculine sont définitivement terminées. On a recours au sérum antituberculeux de Marmorek employé en lavements. Mais rien n'arrête l'évolution de la bacillose. Jour par jour, on peut assister à la fonte caséeuse, à la formation des cavernes. Et quand nous quit-

tons le service, en mai 1911, le malade est dans un état de déchéance profonde.

Conclusion. — Au début du traitement, amélioration très nette ; puis sous l'influence de cette bronchite surajoutée, d'étiologie inconnue, aggravation rapide des symptômes. Qu'en déduirons-nous ? A l'entrée du malade dans le service, le repos, l'alimentation meilleure, la tuberculine au point de vue moral (le malade étant très enthousiaste du traitement), sinon au point de vue antibacillaire, donnent des résultats heureux.

Mais une infection nouvelle surajoutée vient en détruire l'effet. Nos injections de tuberculine n'avaient pas eu le temps d'immuniser notre malade, puisque bientôt nous assistons à sa déchéance progressive. — Nous estimons d'autre part que cette infection fut bien nouvelle, et non d'origine purement tuberculeuse ; nous opposerons donc cette observation aux cas décrits par Schœffer, Vingradow, Monteverdi, Torindo, Silvestri, où la tuberculose pulmonaire parut s'arrêter et guérir sous l'influence d'une infection surajoutée (*Gazetta degli Ospedali a della Clinica*, 24 mai 1903).

Observation IX

Jules B..., 30 ans, manœuvre.

Signes de ramollissement, craquements humides au sommet droit en arrière et au sommet gauche en avant. Expectoration épaisse, abondante, avec bacilles de Koch. Température : 37°6, 36°8. Pouls : 75 pulsations. Légère albuminurie.

Le traitement à la tuberculine institué est continué sans réaction notable jusqu'à 1 pour 500 de milligramme. Mais à partir de cette dose, réaction fébrile atteignant un degré. On ne peut dépasser le deux millième de milligramme, qui est continué pendant trois mois et demi.

Pas d'amélioration. Quand le malade quitte le service, on constate une caverne au sommet gauche en avant.

Observation X

Jeanne L..., 18 ans, couturière.

Depuis deux mois tousse, pâlit, maigrit. Troubles digestifs. Poids : 43 kilos.

Au sommet gauche en arrière. matité, craquements humides ; en avant, râles cavernuleux. Expectoration nummulaire avec bacilles de Koch.

Température : 37°8, 36°7. Pouls : 90 pulsations.

Le traitement à la tuberculine est institué et poursuivi jusqu'à 1 pour 250 de milligramme. Chaque injection de

tuberculine amène, trois heures après environ, une baisse de la température de trois à quatre dixièmes de degré.

On arrête les injections à 1 pour 250 de milligramme. Le malade a de la fièvre, 38°2 et 37°6. Cette fièvre persiste.

Les lésions évoluent vers la phtisie aiguë.

Observation XI

Marie V..., 28 ans, blanchisseuse.

Ancienne pleurésie droite. Depuis bronchite tous les hivers. Depuis six mois toux, amaigrissement, perte des forces.

Actuellement pas de fièvre : 37°1, 36°5. Pouls : 110 pulsations.

Expectoration nummulaire avec bacilles de Koch. Anorexie. Tachycardie avec hypotension. Albuminurie légère.

Au sommet droit, craquements humides ; râles caverneux au tiers moyen du poumon droit. A gauche, craquements secs au sommet.

Les injections de tuberculine, jusqu'au deux millième de milligramme, sont suivies d'une amélioration temporaire.

Mais au deux millième et demi, troubles digestifs, vomissements.

La température s'élève à 38°3, avec grandes oscillations : 38°3, 36°3. Sueurs profuses.

Les injections de tuberculine sont arrêtées.

L'aggravation s'accentue. Mort en mars 1911.

A l'autopsie : Caverne volumineuse à droite, au tiers moyen.

Infiltration tuberculeuse partout ailleurs dans les poumons, avec cavernules au sommet gauche.

Observation XII

Valentine R..., couturière, 27 ans.

Le début de la maladie remonterait à huit mois environ.

Toux le matin surtout. Vomissements après la toux. Perte des forces. Amaigrissement. Poids : 46 kilos. Sueurs. Pas d'appétit.

Signes de ramollissement au sommet gauche ; craquements humides. Température : 37°2, 36°5.

Les injections de tuberculine sont poursuivies jusqu'au trois millième de milligramme, sans qu'on puisse dépasser la dose ; le quatre millième amenant une réaction fébrile de huit dixièmes de degré.

Le traitement est poursuivi pendant cinq mois.

Pas d'amélioration. A la sortie de la malade nous constatons : râles cavernuleux à gauche ; à droite respiration rude en avant, avec quelques craquements secs après la toux.

Poids : 44 kilogs 750 gr.

Observation XIII

Marie M..., 31 ans, domestique.

Hérédité bacillaire chargée. Tuberculose évoluant depuis quatre ans.

Signes de ramollissement aux deux sommets, surtout à droite.

Température : 37°8. Pouls : 90 pulsations.

Après une période d'observation de quinze jours, la température s'étant abaissée à 37°1, les injections de tuberculine sont commencées. Elles sont poursuivies jusqu'au trois millième de milligramme.

Mais à cette dose, la température s'élève à 38°1. La fièvre s'installe définitivement : 38°6, 37°2, 39°, 36°,9.

Les signes de cavernes s'accentuent.

Mort, après une période de grandes oscillations de température qui dure trois semaines.

A l'autopsie : Multiples cavernes creusant tout le poumon droit. A gauche caverne au sommet, tubercules à la base.

Observation XIV

Jeanne C..., 19 ans, tailleuse.

Malade depuis un an. Signes d'infiltration tuberculeuse de tout le poumon droit avec ramollissement au sommet.

Expectoration riche en bacilles de Koch.

Le traitement à la tuberculine poursuivi pendant deux mois et demi, jusqu'au deux-millième, n'amène aucune amélioration.

Observation XV

René B..., 35 ans, comptable.

Malade surtout depuis trois mois. Bronchites antérieures.

Amaigrissement. Poids : 57 kilogs. Sueurs nocturnes. Anorexie. Traces d'albumine dans les urines.

Signes de ramollissement au sommet droit. Infiltration au sommet gauche. Température : 37°, 36°4.

Le traitement à la tuberculine est poussé jusqu'à 1 pour 200 de milligramme. Amélioration passagère, puis rechute.

Le malade quitte le service trois mois après.

Caverne au sommet droit. Craquements humides au sommet gauche.

Pas d'amélioration.

Conclusion. — De ces différentes observations, nous ne retiendrons aucun cas d'amélioration constante. A part trois améliorations très passagères, nous n'avons retiré aucun bénéfice de la tuberculine dans la tuberculose à la période de ramollissement avec pertes de substance pulmonaire apparentes, légères.

La plupart de nos malades avaient le pouls

fréquent, 90, 100 pulsations. Faut-il voir là une contre-indication à la tuberculinothérapie ?

Nous ferons une division. La tachycardie apyrétique des tuberculeux, nous dit Marcel Faure-Beaulieu (*Revue de la Tuberculose*, 1909), peut être due à différentes causes : Tachycardie par adénopathie trachéo-bronchique comprimant le pneumogastrique ; tachycardie par névrite du pneumogastrique, tachycardie par réflexe d'origine gastrique, tachycardie toxique.

Nous ne ferons d'objection pour la tuberculinothérapie qu'à la tachycardie d'origine toxique, souvent accompagnée d'hypotension. Dans un cas, terminé par la mort (Obs. XI), cas avec tachycardie, hypotension et légère albuminurie, les lésions ont rapidement progressé.

Tuberculine dans la troisième période de la tuberculose pulmonaire

Observation XVI

Marie-Louise T..., 19 ans.

Le début de l'affection remonte à dix ans et à deux ans et demi. A ce moment, sueurs, points de côté, oppression, expectoration. Depuis trois mois, aurait perdu 10 kilogs.

Grosse expectoration nummulaire avec bacilles de Koch abondants.

A gauche, en avant, rétraction du creux sus-claviculaire avec matité absolue. Vibrations augmentées. Bruits métalliques à l'auscultation. Respiration soufflante.

En arrière, matité dans toute la hauteur du poumon. Souffle cavitaire à la partie moyenne. Obscurité de la respiration à la base.

A droite, respiration rude au sommet.

Température : 37°9, 36°8. Pouls : 80 pulsations. Albuminurie légère. Poids : 43 kilogs.

Huit jours après l'entrée de la malade, la température est de 37°4, 36°5.

Injection de tuberculine au 1/4 de millième de milligramme.

Les injections sont poursuivies jusqu'au deux millième. Pas de réaction fébrile, légère réaction locale.

Le traitement est poursuivi trois mois.

Pas d'amélioration, mais aggravation.

A gauche, dans les deux tiers inférieurs du poumon, souffle cavitaire, bronchophonie, gargouillements.

A droite, craquements secs et humides, en avant et au sommet.

Température : 38°, pouls : 90 pulsations. Poids : 41 kilogs 800.

Observation XVII

Eugénie T..., 21 ans, blanchisseuse.

Bronchite persistante depuis l'hiver dernier. Amaigrissement. Anorexie. Toux émétisante. Signes cavitaires au sommet gauche. Râles caverneux aux deux sommets. Température : 38°, 36°5. Pouls : 100 pulsations.

Le traitement à la tuberculine est poursuivi jusqu'au deux millième de milligramme pendant un mois et demi.

Aggravation. Mort : phtisie galopante.

L'autopsie n'a pu être faite.

Observation XVIII

Lucien M..., 19 ans, manœuvre.

Est malade depuis deux ans. Depuis un mois et demi, toux, amaigrissement, perte des forces, sueurs. Poids : 53 kilogs.

Obscurité, souffle, craquements secs au sommet droit en avant. A gauche, en arrière, gargouillements, bruits de « friture » au sommet. En avant gros râles humides.

Expectoration nummulaire à bacilles de Koch.

Température : 37°7, 37°. Pouls : 80 à 100 pulsations.

Les injections de tuberculine sont poussées jusqu'à 1 pour 200 de milligramme pendant deux mois et demi, sans réactions notables.

Aggravation. Ramollissement du poumon droit.

Le malade sort du service, avec une perte de poids de 1 kilog 300.

Observation XIX

Marie L..., 34 ans, domestique.

Hérédité tuberculeuse très chargée. Tuberculose évoluant depuis six à huit ans. Signes d'excavation aux deux poumons surtout à droite. Expectoration abondante, purée verdâtre qui fourmille de bacilles de Koch. Température : 37°8, 36°6. Pouls : 70 pulsations.

Les injections de tuberculine poursuivie pendant trois mois jusqu'à 1 pour 333 de milligramme n'amènent pas d'amélioration.

Conclusion. — Sur nos quatre observations, trois aggravations, pas d'amélioration. Nous insisterons sur l'inutilité absolue, sinon le danger d'employer la tuberculine dans cette période de la tuberculose, même quand la température n'est pas au-dessus de 37°5.

Tuberculine employée chez des emphysémateux considérés comme des tuberculeux

Observation XX

Louis R..., 45 ans, mécanicien.

Dans les deux poumons, bronchite, râles secs, ronflants, sibilants.

Température : 37°2, 36°6. Pouls : 70 pulsations.

Toux fréquente. Expectoration muqueuse sans bacilles de Koch.

Les injections de tuberculine sont poursuivies pendant deux mois jusqu'à 1 pour 200 de milligramme. A chaque injection, réaction fébrile de trois dixièmes de degré environ.

Pas d'amélioration. Pas d'aggravation.

L'inspiration reste courte et faible avec expiration prolongée.

Observation XXI

Georges M..., 50 ans, manœuvre.

Signes d'emphysème aux deux poumons. Respiration rude, soufflante. Inspiration courte, expiration prolongée.

Râles de bronchite en avant et en arrière.

Température : 37°, 36°3. Pouls : 65 pulsations

Les injections de tuberculine poursuivies jusqu'à 1 pour 125 de milligramme n'amènent aucun changement dans l'état du malade. Pas de réaction fébrile, mais une vive réaction locale après chaque injection.

Le traitement a duré trois mois.

Tuberculine dans certaines formes hémoptoïques de la tuberculose pulmonaire

Observation XXII

Marcelle B..., 28 ans, ménagère.

Entre salle 20, le 2 février 1911.

A. P. — A eu dans son enfance la rougeole et la scarlatine.

Réglée à 15 ans ; mal réglée, règles irrégulières, douloureuses. Pertes blanches abondantes.

La malade a été prise au mois de décembre 1910, soudain, de crachements de sang, sans cause immédiate apparente, crachements de sang caractérisés par trois ou quatre caillots noirâtres.

Ils ne se sont plus reproduits. Mais la malade, à partir de ce moment, maigrit beaucoup. « Les forces et l'appétit s'en vont ».

Comme son mari n'a pas d'ouvrage, elle est obligée de « faire des ménages » et travaille beaucoup.

Depuis janvier elle tousse ; toux sèche, fatiguante, sans expectoration. Elle se plaint de douleurs dans les épaules.

A l'examen : thorax amaigri, submatité à droite, dans les deux tiers supérieurs du poumon en arrière, sus et sous la clavicule en avant.

A l'auscultation : respiration rude et soufflante avec expiration saccadée. Quelques râles secs au sommet droit

dans la fosse sus-épineuse ; à gauche, murmure vésiculaire affaibli.

Température : 37°2, 36°6. Pouls : 90 pulsations. Poids : 46 kilogs.

Après cinq jours d'observation, première injection de tuberculine d'un demi-millième de milligramme ; réaction locale à peine apparente ; réaction fébrile de trois dixièmes de degré.

Les injections sont continuées jusqu'à 1 pour 500 de milligramme.

A cette dose, réaction locale vive, réaction fébrile de six dixièmes de degré.

On revient au millième de milligramme, puis à 1 pour 500 de milligramme.

Les lésions sont un peu plus accentuées. Craquements secs plus perceptibles. Respiration rude et soufflante. Légère expectoration muqueuse sans bacilles de Koch.

Les injections sont continuées jusqu'à 1 pour 300 de milligramme, sans réaction prononcée. Mais à 1 pour 250, réaction locale plus vive, 38° le soir.

Un peu de bronchite du sommet gauche.

On revient à 1 pour 500. La température reste autour de 37°5, 38°.

L'expectoration est plus abondante.

Le 26 avril, légère hémoptysie : une dizaine de crachats sanglants avec bacilles de Koch. Température : 38°5. On arrête les injections.

La température reste entre 38° et 37°. Bacilles de Koch dans les crachats. Amaigrissement. Perte de deux kilogs.

A l'auscultation : craquements humides à droite, craquements secs à gauche, en avant.

La malade quitte le service deux semaines plus tard sans aucune amélioration.

Observation XXIII

Jeanne P..., 22 ans, cultivatrice.

Le 20 mars 1911, entre dans le service, cette malade de 22 ans, d'apparence assez robuste. Elle est cultivatrice. Depuis un an et demi, elle est traitée dans sa famille pour tuberculose du poumon droit. Elle a eu une hémoptysie abondante il y a 13 mois, mais qui ne s'est pas reproduite.

Elle rentre à l'hôpital parce qu'elle tousse davantage depuis un mois, surtout la nuit et qu'elle crache beaucoup. Abattement. Anorexie.

Température : 37°4, 36°6. Pouls : 110 pulsations.

A la percussion submatité à droite, en avant et en arrière.

A l'auscultation : respiration très diminuée dans tout le poumon droit ; quelques râles crépitants à la fin de l'inspiration. A gauche : respiration rude avec expiration prolongée, respiration très soufflante au niveau du hile. Sueurs profuses. Expectoration abondante sans bacilles de Koch.

Six jours après son entrée. Injection d'un quart de millième de milligramme. Pas de réaction générale ; un peu de rougeur au point d'injection. On continue tous les 4 jours jusqu'au millième de milligramme.

Trois jours après cette dernière injection, la malade est prise à 4 heures du matin, au réveil, d'une sensation de picotement dans la gorge suivie de toux. Puis violente hémoptysie. La malade remplit deux crachoirs de sang rouge.

Glace, repos absolu, inhalations de nitrite d'amyle.

L'hémoptysie s'arrête jusqu'au soir. Puis nouveaux crachements de sang, moins abondants mais qui se répètent à six heures d'intervalle environ pendant trois jours. Les injections de tuberculine sont suspendues. La malade est dans un état grave. Elle maigrit les jours suivants dans des proportions effrayantes.

A l'auscultation : à droite, quelques râles de congestion, et du souffle à la partie médiane en avant et à droite.

L'état général s'aggrave de jour en jour. Dyspnée, asphyxie, mort.

A l'autopsie : Granulations dans tout le poumon. De plus, le lobe supérieur du poumon droit n'est qu'une « éponge » remplie de pus verdâtre.

Conclusion. — Aggravation rapide dans les deux cas précédents. Nous proscrirons formellement la tuberculine dans les formes hémoptoïques de la tuberculose pulmonaire.

Tuberculine pendant la menstruation chez les tuberculeuses

Observation XXIV

C'est une jeune paysanne de 20 ans, assez bornée au point de vue intellectuel, domestique à Nantes depuis 2 ans.

Elle présente des signes d'induration tuberculeuse du sommet gauche et à droite une respiration rude.

Depuis cinq mois elle n'a pas eu ses règles. Pas de signes de grossesse.

Température : 37°2, 36°6. Pouls : 85 pulsations. Poids : 51 kilogs.

Après quelques jours d'observation, injection d'un demi-millième de milligramme de tuberculine ; pas de réaction appréciable. On poursuit jusqu'au deux millième, mais réaction locale accentuée avec rougeur et douleur ; élévation de la température de 4 dixièmes de degré. On revient au millième de milligramme ; puis un millième et demi, deux millièmes. A cette dernière dose la température s'élève de six dixièmes de degré ; vive réaction locale,

En même temps toux quinteuse, expectoration avec quelques crachats striés de sang. Dyspnée.

A l'auscultation : râles muqueux, sous crépitants et crépitants, et gros râles de bronchite au sommet gauche. A droite, respiration soufflante. Etat général plus mauvais. Pouls : 100 pulsations.

La malade nous apprend alors qu'elle a ses règles depuis huit jours environ. Pour des raisons inconnues, elle n'a pas cru devoir nous le dire malgré nos avertissements réitérés. Les injections de tuberculine avaient donc été continuées pendant la menstruation.

La poussée congestive que nous constatons est-elle due à la tuberculine ou aux règles ? Il est difficile de l'apprécier. Cependant la malade était au repos et au lit. Les congestions de la période menstruelle sont en général peu prononcées dans ces conditions.

Les règles durent dix jours.

La température baisse de nouveau : 37°. Les injections de tuberculine sont reprises jusqu'au deux millième de milligramme. Mais la température remonte. La fièvre s'installe définitivement : 38° et même 39°. Les injections de tuberculine sont interrompues.

A l'auscultation : signes de ramollissement à gauche, de conglomération à droite. Souffle intense au niveau du hile.

Conclusion. — Les injections de tuberculine seront toujours suspendues pendant les règles. Il nous paraît logique de les arrêter même quelques jours avant l'époque où la malade estime que les règles vont se produire.

Tuberculine chez les tuberculeuses pendant la grossesse

Observation XXV

Quand nous sommes entré dans le service de la salle 20, il y avait au lit n° 10, depuis un mois environ, une jeune femme de 22 ans atteinte de tuberculose pulmonaire au deuxième degré.

Elle présentait dans tout le poumon droit en arrière une pluie de craquements humides, avec perte de substance au sommet ; dans le poumon gauche, en arrière et à la base des craquements secs. Matité. Vibrations +. Expectoration purulente avec nombreux bacilles de Koch.

Mais un fait sur lequel l'attention était attirée, c'était la persistance de troubles gastriques, constitués par de la dyspepsie acide et des vomissements ; vomissements qui survenaient la matin à jeun et aussitôt après les repas. Toutefois malgré la persistance de ces troubles, la malade restait dans un bon état de santé apparent ; l'amaigrissement restait limité aux muscles du thorax.

La malade n'avait pas eu ses règles depuis son entrée à l'hôpital, retard mis sur le compte de la bacillose.

Les vomissements persistent. Tous les traitements échouent les uns après les autres. Une mouche de Milan, appliquée à la région épigastrique, semble enfin donner le résultat cherché. La malade ne vomit plus. Mais autre phénomène plus inquiétant. Un examen attentif fait cons-

tater de la matité à la partie inférieure de l'abdomen, de la résistance musculaire. L'idée de poussée péritonéale bacillaire vient à l'esprit. Mais l'état général, loin de s'aggraver, s'améliore. La malade engraisse de deux kilogs. Et enfin l'utérus augmente ! les seins se développent !

Nous sommes bel et bien en présence d'une grossesse.

Nous n'insisterons pas davantage sur l'erreur de diagnostic.

Le point intéressant à noter est le suivant :

La température de la malade : 37°2, 36°4, nous engage à la traiter par la tuberculine.

Les injections sont poursuivies depuis un demi-millième de milligramme de tuberculine jusqu'à 1 pour 500 de milligramme. Mais les réactions locales, bénignes au début, deviennent de plus en plus fortes et nous obligent à ne pas dépasser la dose de 1 pour 500 de milligramme. Les injections sont continuées cinq mois à cette dernière dose avec repos d'une semaine tous les mois.

L'état général reste bon. Les vomissements ne reparaissent pas. La grossesse suit son cours normal. Les craquements secs semblent plus rares au poumon gauche ; à droite les signes n'ont pas varié. La malade nous quitte pour entrer à la Maternité.

Conclusions. — Voici quelles conclusions nous avons tiré à ce moment de l'examen précédent. La tuberculine n'a pas eu d'action nocive. Nous n'osons pas affirmer son action favorable. Si Mauriceau, Louis, Grisolle concluent que la tubercu-

lose pulmonaire prend chez les femmes enceintes une accélération presque double, il ne faut pas oublier les observations d'Andral qui soutenait que dans la majorité des cas les symptômes de la phtisie pouvaient s'améliorer pendant la grossesse. Il n'est pas rare d'observer chez des femmes enceintes, manifestement tuberculeuses, une amélioration plus ou moins passagère de leur état général. Pendant la grossesse la femme présente une suractivité physiologique qui peut lui permettre de lutter avec plus d'avantage contre l'infection tuberculeuse. Le danger n'est pas pendant la grossesse, il est après l'accouchement. L'état puerpéral présente, lui, une influence marquée (Chambrelent, 1907).

Nous avons revu cette malade le mois dernier (octobre 1911).

L'état général n'a pas varié après l'accouchement. Les signes à l'auscultation sont les mêmes. La malade va entrer au Sanatorium de Chantenay.

Elle n'allaite pas son enfant qui est, paraît-il, bien portant.

Nous nous réservons de conclure définitivement après de nouvelles observations. Un fait est indéniable, c'est que malgré les fatigues de l'accouchement, l'amélioration de l'état général de notre malade a persisté. L'action de la tuberculine s'est donc dans ce cas heureusement exercée.

Tuberculine dans un cas de tuberculose qui se complique de cystite, puis de néphrite tuberculeuse.

Observation XXVI

Malade de 42 ans, tuberculeux depuis 5 ans, qui après plusieurs séjours au Sanatorium de Chantenay, entre salle 9, au lit nº 12.

Type blond vénitien. Très amaigri. Anorexie. Faiblesse générale.

A l'auscultation : à droite, signes de ramollissement dans tout le poumon, caractérisés par de nombreux craquements humides ; à gauche au sommet, caverne avec bruit de « pot fêlé », souffle et râles caverneux, gargouillements, bronchophonie.

Toux. Expectoration abondante avec de nombreux bacilles de Koch.

Température : 37º4, 36º7. Pouls : 70 pulsations. Poids : 51 kilos.

Après huit jours d'observation. Température : 37º2. Injection d'un demi-millième de milligramme de tuberculine. Pas de réaction. On continue le traitement jusqu'à 1 pour 500 de milligramme, sans obtenir d'autre réaction qu'un peu de rougeur à la piqûre et une élévation de température de 2 à 3 dixièmes de degré. L'état ne varie pas.

A 1 pour 200 de milligramme, réaction locale vive et douloureuse. On revient à 1 pour 500 de milligramme.

Le 6 février. Le malade se plaint de n'avoir pas uriné depuis la veille. On est obligé de pratiquer le cathétérisme, qui donne issue à 1 litre environ d'urines rougeâtres. Pas de rétrécissement de l'urèthre. Le lendemain, on est obligé de procéder à un nouveau cathétérisme. Le surlendemain, le malade urine seul, mais avec efforts. La miction est très douloureuse, surtout à la fin. Douleurs à la défécation. Ténesme. Constipation. Urines rouges, faiblement purulentes. Mictions fréquentes.

Le dépôt des urines, centrifugé, ne présente pas de bacilles de Koch, mais une inoculation au cobaye sera positive trois semaines après.

Les injections de tuberculine avaient été suspendues. Mais, nous rappelant les statistiques favorables à la tuberculinothérapie dans les tuberculoses urinaires (Karo ; *Münch. Med. Woch*, 14 septembre 1909), nous injectons à cinq reprises deux millièmes de milligramme de tuberculine. Les phénomènes ne s'amendent pas. Le malade est transféré salle 12, service des voies urinaires.

La cystite s'améliore. Mais les lésions pulmonaires augmentent. Nous retrouvons le malade, salle 6, en novembre 1911. Les symptômes vésicaux ont disparu, mais les urines sont purulentes, avec hématuries transitoires et douleurs dans les reins, sensation de pesanteur. Les reins ne sont pas perceptibles au palper. L'état général du malade, très grave, ne nous permet pas l'examen cystoscopique.

Tuberculine dans un cas de tuberculose pulmonaire compliqué d'œdème pulmonaire aigu.

Observation XXVII

Pierre D..., 45 ans, cordonnier.

Bronchite chaque hiver depuis 6 à 7 ans.

A l'auscultation : au sommet gauche en avant, signes d'une petite caverne tuberculeuse avec induration périphérique ; à droite en arrière, respiration rude et soufflante.

Toux, nuit et jour. Expectoration abondante, crachats nummulaires remplis de cellules de pus et de bacilles de Koch.

C'est de plus un scléreux. Le pouls est dur, tendu. Les valvules aortiques claquent. Souffle au premier temps. « Danse des artères ». Urines rares : 1 litre par jour ; cinquante centigrammes d'albumine par litre. Mais sueurs abondantes. Température : 37°6, 36°7. Pouls : 80 pulsations.

Deux jours après l'entrée du malade, la nuit, l'interne de garde est appelé près de lui. Le malade a été pris subitement d'une dyspnée extrême avec angoisse respiratoire, toux quinteuse, expectoration incessante, rosée, mousseuse, aérée.

A l'auscultation : pluie de râles crépitants à bulles très fines, éclatant sous l'oreille du haut en bas des deux poumons. Température : 36°5. Pouls précipité.

Saignée de 300 grammes : amène la sédation rapide des

symptômes. L'expectoration diminue graduellement. Le lendemain matin, râles crépitants en petit nombre ; écume rosée plus rare.

A quelle cause rattacher cette crise d'œdème pulmonaire aigu ? Faut-il incriminer la sclérose qui doit être aux reins comme à son aorte ? Faut-il faire intervenir l'intoxication par les poisons éfférents du bacille de Koch ? La lésion rénale est-elle sous la dépendance de l'artério-sclérose ou d'une néphrite due aux toxines bacillaires ?

Mais dans les néphrites tuberculeuses, un bon signe de diagnostic est en général la polyurie et l'hypotension artérielle. Notre malade avait au contraire de l'hypertension et des urines diminuées. L'artério-sclérose est donc plus vraisemblable.

Nous avons tenté le traitement à la tuberculine. Les injections ont été poursuivies jusqu'à 1 pour 500 de milligramme. La réaction locale, à cette dose, fut assez forte pour que nous n'ayons pas dépassé cette dose. Le traitement est continué pendant trois mois.

Les lésions pulmonaires évoluent. Aux craquements humides succèdent les gargouillements. Cavernes aux deux sommets, surtout à gauche Expectoration abondante. Sueurs profuses la nuit. Puis la température s'élève. Grandes oscillations : 38°5, 36°7.

Le traitement est arrêté sans que le malade ait paru en retirer un bénéfice quelconque.

Tuberculine dans un cas de pleuro-pneumonie tuberculeuse, du type décrit par Sabourin, dans son livre « *Des embolies bronchiques tuberculeuses* ».

Observation XXVIII

Joseph P..., 43 ans, entre salle 10, le 5 mars 1911, pour luxation de l'épaule droite. La luxation est réduite. Le malade reste dans le service pour y subir du massage quand, 8 jours après l'accident, il ressent brusquement, le soir, au niveau du sein gauche, un violent point de côté. L'auscultation révèle quelques râles crépitants. Le malade est transféré salle 9, lit n° 27.

C'est un cultivateur qui n'a jamais quitté la campagne. Il est célibataire. Ses parents sont bien portants. De quatre frères et deux sœurs, un frère, de 4 ans plus jeune que lui, est mort de tuberculose pulmonaire il y a 5 ans. Lui-même a été réformé du service militaire pour faiblesse de constitution. Depuis trois années environ, il accuse une bronchite chaque hiver ; il aurait eu jadis une pleurésie à droite.

Température : 38°2. Pouls : 100 pulsations. Toux. Expectoration mousseuse peu abondante. L'examen y révèle des bacilles de Koch.

A la percussion : à gauche, en avant et sur le côté, à la partie médiane, le long de la scissure interlobaire, zone de matité bien délimitée au-dessus et au-dessous par deux zones de sonorité. Les vibrations thoraciques sont augmentées dans la même région. La palpation est très douloureuse

au centre de la zone de matité. Lorsqu'on percute ou lorsqu'on presse avec le doigt cette région, le malade ressent une vive douleur bien localisée.

A l'auscultation de cette région, on perçoit un souffle tubaire intense, décroissant du centre à la périphérie. Tout autour du souffle des bruits secs qui peuvent être des craquements, ou plutôt des râles crépitants, éclatant sous l'oreille après la toux.

L'auscultation de la voix haute donne de la bronchophonie.

Tout autour de cette zône, le murmure vésiculaire est normal. Il est un peu diminué en haut à gauche, en avant et en arrière, à droite et en haut.

M. le Professeur U. Monnier porte le diagnostic de « Pleuro-pneumonie tuberculeuse scissurale gauche », du type clinique décrit par Sabourin.

Les données de Sabourin étaient toutes nouvelles pour nous. M. le Professeur U. Monnier nous annonça que si la terminaison devait être favorable, l'affection suivrait une marche lentement décroissante, que graduellement la douleur, les râles, le souffle, la température disparaîtraient ; qu'à un moment donné le malade cracherait, soit dans une sorte de vomique, soit plutôt dans des « vomituritions », des crachats bursiformes « amygdaliens », qui seraient le produit de la fonte du bloc pleuro-pulmonaire.

Nous avons pu, jour par jour, suivre cette évolution. La douleur à la pression disparut la première ; puis les râles, de moins en moins nombreux, ne devinrent perceptibles qu'à la toux, finirent par n'être plus perçus.

La température tombe aux alentours de 37°, graduellement, très lentement. Mais le souffle reste intense pendant de longues semaines ; et c'est bien là le signe le plus caractéristique : Un souffle tubaire intense, localisé à la partie antérieure de la scissure pulmonaire gauche, se prolongeant en avant jusqu'au dessous du sein, donnant la sensation qu'on a sous l'oreille un foyer de pneumonie intense ; et le souffle évoluant sans fièvre, sans que le malade décèle de la fatigue, ni la moindre perte d'appétit.

Puis peu à peu le souffle décroît pour n'être plus perceptible qu'à la toux, finit par disparaître complètement. Pendant ce temps, l'expectoration du malade augmente. Chaque matin, au réveil, le malade rend huit à dix crachats bursiformes, purulents, où fourmillent les bacilles de Koch.

L'expectoration diminue à son tour. C'est un peu avant d'arriver à cette période que nous tentâmes des injections de tuberculine.

Nous injectons d'abord 1/4 de millième de milligramme ; nous poursuivons nos injections jusqu'à 1 pour 500 de milligramme. Nous nous félicitions déjà de la tolérance du malade, quand nous constatons en arrière, au sommet droit, de la submatité, une respiration rude et quelques craquements secs.

Le foyer pleuro-pneumonique ne réagissait pas à la tuberculine, mais il y avait à droite, au sommet, une épine, très ancienne peut-être, mais qui se réveillait grâce à nos injections.

La tuberculine fut interrompue. Les craquements secs du sommet droit disparurent. Le malade poursuivit sa

marche vers la guérison. Quatre mois après son entrée, il quittait le service, nous promettant de nous faire part de la moindre alerte. Nous n'en avons plus entendu parler. Il est probable que la guérison s'est confirmée.

Conclusion. — La tuberculine s'était montrée nocive pour le malade, et dans une affection tuberculeuse qui évolue souvent d'elle-même vers la guérison.

CONCLUSIONS

I. — Les opinions les plus diverses ont été émises sur la valeur clinique de la tuberculine, valeur diagnostique et thérapeutique. Il n'est pas possible d'en déduire des conclusions décisives.

II. — Nous avons tenté des essais personnels, diagnostiques et thérapeutiques avec la tuberculine ancienne de Koch. Nous avons choisi ce produit parmi toutes les tuberculines proposées, comme étant le plus ancien, celui qui fut le plus expérimenté, par conséquent le mieux connu.

III. — Comme méthode de diagnostic, nous avons opté pour l'intra-dermo-réaction, proposée par Mantoux en 1908. La sous-cuti-réaction, l'oculo-réaction nous ont paru dangereuses, la cuti-réaction trop inconstante.

IV. — L'intra-dermo-réaction ne nous a pas donné les résultats espérés. En défaut chez des tuberculeux avérés, elle s'est montrée positive chez des sujets non cliniquement tuberculeux, mais porteurs peut-être de vieilles lésions cica-

trisées. La méthode n'est pas infaillible. Notre confiance en elle sera des plus restreintes.

V. — Comme méthode de traitement, nous avons suivi les règles édictées par Denys, au Congrès de Paris 1905, et préconisées par Gœtsch en 1901 : « Commencer par de faibles doses et progresser assez lentement pour éviter toute réaction ».

VI. — Nous avons pratiqué la tuberculinothérapie chez vingt-huit malades, atteints de tuberculose pulmonaire à ses différents stades. Nous n'avons pas traité les fébricitants.

VII. — Sur ces vingt-huit malades, nous pouvons enregistrer trois améliorations : (Observations II, III et XXV). Les observations II et III sont celles de malades atteints de tuberculose pulmonaire à la première période.

L'observation XXV concerne une malade atteinte de tuberculose pulmonaire à la deuxième période et pendant une grossesse.

VIII. — Nos vingt-cinq autres malades n'ont obtenu aucun bénéfice du traitement. Nous avons noté au contraire une aggravation rapide des symptômes chez les tuberculeux pulmonaires à la période de conglomération, les tuberculeux à la troisième période, dite de la phtisie, dans les formes hémoptoïques.

IX. — L'étude de nos observations nous porte à considérer la tuberculine non plus comme un médicament, mais comme un adjuvant, et un adjuvant réservé à des modes spéciaux de la tuberculose, adjuvant difficile à manier, pouvant être dangereux.

X. — La tuberculine sera sévèrement proscrite dans les formes à tendance évolutive caséeuse, dans les périodes dites de conglomération, les formes hémoptoïques, les tuberculoses avec tachycardie et hypotension, les tuberculoses aiguës.

XI. — La tuberculine ne sera pas recommandée chez les tuberculeux adultes, au-delà de la quarantaine, à tendance nettement fibreuse, qui sont plus dangereux pour les autres que pour eux-mêmes.

XII. — La tuberculine enfin pourra être utilisée à certains moments de la tuberculose pulmonaire dans la première et la seconde période. Nous disons « moments » et non « formes ». Pour nous la question de la tuberculine n'est pas surtout une question de terrain, de forme ou de dose, c'est une question de « moment ». Tous les cliniciens ont constaté dans certaines formes de la tuberculose pulmonaire, à tendance évolutive fibreuse, par exemple, celles qui peuvent guérir, des moments d'arrêt où les toxines bacillaires et

les défenses de l'organisme semblent en équilibre.

Si la clinique pouvait prévoir ces moments d'arrêts, il y aurait, pour nous, utilité à injecter des doses minimes de tuberculine, sans éveiller de réaction générale.

Il faudrait l'injecter progressivement, suivant la tolérance du sujet, suspendre les injections dès la moindre réaction. Ces injections ne seraient pas poursuivies longtemps comme l'indique la méthode actuelle, mais par séries de quatre à cinq injections.

Elles auraient pour but de régulariser la défense de l'organisme. Injectées au moment où l'organisme semble concentrer ses forces pour un effort suprême, elles accoutumeraient l'organisme à lutter contre des toxines plus abondantes. Interrompues au moment de l'effort de l'organisme, elles faciliteraient sa tâche en diminuant la dose de tuberculine contre laquelle il se préparait à lutter.

XIII. — Nos observations favorables nous aident à émettre cette hypothèse.

Dans l'observation II, nous avons accoutumé l'organisme à lutter contre une dose élevée de toxines en injectant des séries de tuberculine, sans atteindre la dose limite tolérée. La période de repos à la campagne qui suit notre traitement, permet à la malade de produire un effort plus grand amenant une amélioration.

Dans l'observation XXV l'organisme pendant la grossesse en pleine suractivité physiologique s'accoutume, grâce aux injections, à lutter contre des doses de tuberculine qui, au moment de l'accouchement, sont réduites par la cessation du traitement. La malade peut ainsi franchir cette étape avec succès.

XIV. — La tuberculine ne sera donc pas employée comme elle l'est actuellement dans les premières périodes de la tuberculose pulmonaire, à tous les moments ; elle sera réservée au moment précis devançant la période d'effort de l'organisme, que la clinique aura à tâche de nous indiquer.

Vu :

Le Doyen,

LANDOUZY.

Vu :

Le Président de la Thèse,

GILBERT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

A

Abrami et Burnett. — Société de Biologie, 13 juillet 1907.

Achard. — Congrès international de la Tuberculose. Paris, octobre 1905.

Adler. — Prag. med. Woch. janvier 1903 et juillet 1904.

Ambler. — Medical Record. février 1895.

Aneth. — Zeitschrifft. f. Tuberk. 1905.

Aptekmant. — Thèse de Paris, 1er avril 1909.

Arloing. — Leçons sur la Tuberculose, Paris, 1892.

— Les virus, 1891.

Arloing, Courmont et Nicolas. — IVe Congrès de la Tuberculose, 1891.

Arloing et Dumarest. — Province médicale, octobre 1907.

Arloing et Guinard. — Congrès pour l'étude de la Tuberculose, 1898.

— Congrès de Médecine, Paris, 1900.

Armand-Delille. — Thèse Paris, 1903. — Société de Biologie, décembre 1905.

Artigue. — Province médicale, février 1908.

Aubineau. — Congrès de la Société française d'Ophtalmologie, 1908.

Auclair. — Thèse Paris, 1893. — Archives de Médecine expérimentale, novembre 1908.

Audéoud. — Société méd. de Genève, octobre 1907.

B

Baas. — Habitatienschrifft, Leipzig, 1893.

Baccelli. — Semaine médicale, 1891.

Bandelier. — Zeitsch. f. Hygiene and Infekt. Krankheit, 1903 et 1906.

Bang. — Journ. de Méd. vétérinaire, octobre 1904.

Barbier. — Société méd. des Hôpitaux de Paris, décembre 1907.

Barrier. — IVe Congrès pour l'étude de la Tuberculose, Paris, 1891.

Baudach. — Deut. med. Woch., 1897.

Bauer. — Zeitsch. für Klin. med., 1907.

Baumgarten. — Internat. Beitrage zur Wissenchaft. mediz., t. III.

Beaumont. — Le Centre médical, 1er décembre 1894.

Becker (de) et Bruhat. — Revue générale de l'antisepsie, avril 1893.

Behring. — Congrès international d'hygiène, Madrid, 1898.

Beraneck. — Congrès international de la Tuberculose, Paris 1905.

Bergmann (Von). — Deut. med. Woch., 1890.

Bernheim. — Congrès international de Lisbonne, 1906.

Bernheim et Barbier. — Zeitschr. f. Tub., 1908.

Bertschinger. — Thèse Zurich, 1892.

Besnier et Hallopeau. — Annales de Dermat. et de Syphil., février 1891.

Bezançon. — Société de Biologie, 1899.

Bezold. — Deut. Archiv. für Klin. med., 1891.

Billroth. — Société império-royale des Médecins de Vienne, nov. 1890.

Binswangen. — Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 1905.

Bischoff. — Thèse Berlin, 1891.

Bissange. — Recueil de Méd. vétérinaire, janvier 1896.

Bondet et Courmont. — Province médicale, avril 1891.

Borgeaud. — Semaine médicale, novembre 1895.

Bouchard. — Société de Biologie, juin 1897.

Bouchard et Charrin. — Académie des Sciences, décembre 1892.

Bouniol. — Thèse Lyon, 1898.

Boureau. — Gaz. méd. du Centre, juillet 1897.

Breton, Petit et Painblan. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, juin 1907.

Brieger. — Deut. med. Woch., 1890.

Buchner. — Münch. med. Woch., 1891, n° 49.

Burckart. — Korrespondenzblatt für Schweizer Arzte, 1891, n° 6.

Bussenius. — Deut. med. Woch., 1890.

C

Calmette. — Société de Biologie, 26 octobre et 2 novembre 1907.

Calmette et Breton. — Académie des Sciences, mars 1906.

Camp (de la). — Deut. med. Woch., 1897, nº 34.

Campana. — Il Policlinico, février 1897. — Riforma médica, avril 1897.

Carini. — Arch. f. wissenchaft und prakt. Thierheilk., juillet 1906.

Chapel. — Thèse Bordeaux, novembre 1910.

Charrin. — Société de Biologie, 1893.

Chauffard. — Bulletin médical de Paris, 1892.

Citron. — Deut. med. Woch., février 1908.

Clemens. — Mediz. Gesellsch. zu Chemnitz, octobre 1906.

Cohn. — Beitr. zu Klin. d. Tuberk., 1908.

Combemale et Raviart. — Bull. méd. du Nord, 17 septembre 1896.

Comby. — Bull. méd., 1904. — Presse médicale, 1907. — Revue Hygiène, 1908.

Cornet. — Berlin, Klin. Woch., avril 1904.

Cornil. — Gazette médicale de Paris. — Semaine médicale, 1890.

Courmont et Dor. — Société de Biologie, 21 décembre 1889.

— Province médicale, 1897.

Crock. — Académie de Médecine de Belgique, décembre 1890.

D

Daremberg. — Bulletin Académie de Médecine, 25 septembre 1883.

— Société de Biologie, 1893 et 1894.

Darier. — Congrès de Paris, 1905. — Clinique ophtalm., décembre 1907.

Dauriac. — Progrès médical, 1897.

Debelut. — Thèse, Paris, janvier 1908.

Delorme. — Académie de Médecine, 1908.

Denis. — Revue médicale de la Suisse romande, 1907.

Denison. — Med. Record., 1895.

Denys. — Congrès de la Tuberculose, Paris, 1898 et 1905 — Congrès de Londres, juillet 1901.

Dickson et Vaughan. — Philadelphia med. News, 1891.

Desplats. — Journ. des Sciences méd. de Lille, juin 1906.

Doret. — Société méd. de Genève, décembre 1907.

Doutrelepont. — Deut. med. Woch., 1897, nº 34.

Dufour. — Revue médicale de la Suisse romande, 20 janvier 1908.

Dufour et Bruslé. — Société méd. Hôpitaux, juillet 1907.

E

Eber. — Congrès vétérin., Budapest, 1905.

Eberg. — Deut. Zeitschrif. f. Thiermed., 1892.

Eichberg. — Medic. News, 1893.

Engel. — Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 1907.

Entz. — Wien. Klin. Woch., 1908, nº 12.

Ewald. — Berliner Klin. Woch., 1890, nº 51.

F

Feismantel. — Centralblatt., mai 1904.

Ferrand. — Presse médicale, 1907.

Feser. — Deut. Zeitsch. f. Thiermed., 1892.

Flexner. — Philadelphia med. Journ., février 1903.

Fraenkel. — Deut. med. Woch., 1890.

Fraentzel. — Soc. de méd. int. Berlin, novembre 1890.

Freudenthal. — Medical Record, mars 1904.

Freymuth. — Therap. Monatshefte 1898, et Munch. med. Woch., mai 1903.

Friedrich. — Deut. Zeitsch. f. Chir., 7 août 1896.

G

Giao. — Archiv. de Méd., sept. 1897.

Goetsch. — Deut. med. Woch , 1901, nº 25.

Goldschmitt. — Berlin. Klin. Woch., 1891.

Gouraud et Krantz. — Revue de la Tuberculose, 1909.

Gout. — Thèse, Paris, juillet 1905.

Grancher et Martin. — Semaine médicale, avril 1891.

Grasset et Védel. — Bulletin Académie de Médecine, 1896.

Gravitz. — Deut. med. Woch., 1891, nº 19

Grunenwald. — Münch. med. Woch., octobre 1903.

Grunwald. — In article Marcel Nathan, Revue tuberculose, 1904.

Guida. — Riforma medica, 1892.

Guinard. — Revue de la Tuberculose, 1902

— Bulletin médical, 1906 et 1907.

Gutmann — Berl. Klin. Woch., 1890.

H

Haentjens. — Zeitsch. f. Tuberk., 1907.

Hallopeau. — Ann. de Dermat. et de Syphil., février 1891.

Hamburger. — Wiener Klin. Woch., 1907. — Münch. med. Woch., 1908.

Hammer. — Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 1907.

Hanno. — Société de Biologie, mars 1909.

Henl. — Zwérolékarsky Olzor, mars et octobre 1904.

Hénoch. — Berlin. Klin. Woch., 1890.

Hensevald. — Congrès internat. Tuberculose, Paris, 1905.

Herzfeld. — Deut. med. Woch., 1897.

Hess. — Centralblatt f. Bacteriolog., 1895.

Hinz. — Inaug. Dissert. Univ. Rostock, sept. 1905.

Hirschfelder. — Congrès de la Tuberculose, Paris, 1898.

Huber. — Berl. Klin. Woch., 1897.

Hunter. — The Brit. med. Journ., novembre 1891.

Hutinel. — Soc. méd. Hôpitaux, Paris, mars 1895. — Tribune médicale, nov. 1908.

I

Iarisch. — Wiener Klin. Wochensch., 1890.

Irr et Claude. — Revue vétér. Alger et Tunis, octobre 1907.

J

Jacobs. — Progrès méd. belge, 1903 et 1904.

Jaquerod. — Revue méd. de la Suisse romande, janv. 1906.

Jessen. — Münch. med. Woch., 1908.

Jesz. — Wiener med. Woch., 1897.

Jolles. — Intern. Klin. Rundschau, 1891.

K

KALT. — Société d'ophtalmologie, Paris, octobre 1907.

KARIN. — Nork. Mag. f. Lügdwid, avril 1905.

KARTULIS. — Zeitschr. f. Hygiene, XV, 3, p,. 299.

KILBORNE, SCHROEDER et SMITH. — Washington, 1894.

KIRCHVER. — Versammlung der Tuberk. Aerzte, Berlin, nov. 1903.

KITT. — Monatsh. f. Thierheilk., 1896.

KLEBS. — Leipzig, 1892.

KLEIN. — Wien. et Leipzig, 1893.

KLEMPERER. — Zeitsch. f. Klin. med., 1892, et Ther. d. Gegenwort, 1908.

KOCH. — Xe Congrès international des Sciences médicales, Berlin, 4 août 1890.

— Deut. med. Woch. : novembre 1890, 15 janvier 1891, 22 octobre 1891, 1er avril 1897, 28 novembre 1901.

KOHLER. — Iéna, 1905.

KOPEC et ZEMBRUSCKI. — Gazetta lekarska, janvier 1908.

KRAFT. — XXVIIe Congrès allemand de médecine interne, 1910.

KRAUSE. — Deut. med. Woch., 1895. — Zeitsch. f. Tuberk., 1909.

KREMSER. — Versammlung d. Tuberk. Aerzte, Berlin, nov. 1903.

KUHNE. — Zeitsch. f. Biologie, 1892 et 1893.

KURREN. — Med. Korr. Blatt. d. Wurtemberg arztl. Landesvereins, 1904.

L

Laffite-Dupont. — Société de Biologie. 1908.

Landouzy. — Revue de Médecine, 1890.

Langerhans. — Deut. med. Woch., 1898.

Langlois. — Paris, 1890.

Lannelongue. — Académie des Sciences, juin 1906.

Lautier. — Province médicale, février 1908.

Leick. — Deut. med. Woch., 1897.

Lemaire. — Thèse Paris, 1909.

Lépine. — Société de Biologie, nov. 1890.

Lesieur et Chalier. — Soc. méd. hôpit. Lyon, nov. 1907.

Lescoat de Kerveguen. — Thèse Paris, 1902.

Letulle. — Presse médicale. 1897.

Lévy. — Deut. med. Woch., 1890.

Leyden. — Berl. Klin. Woch., 1890.

Liebler. — Riforma medica, avril 1897.

Liebmann. — Wirchows arch. path. Anat., 1896.

Lignières. — Bulletin de la Soc. centrale de Méd. vétérin., février 1907.

Lœwenstein et Rappoport. — Zeitsch. f. Tüberk., 1906.

Ludke. — Münch. med. Woch., 1908.

Ludvig. — In article Villaret et Texier. Revue Tuberculose, 1908.

Luson. — Univ. med. Magaz., mai 1896.

M

Madison. — Amér. Med., décembre 1902.

MANTOUX. — Congrès de Médecine, Paris, 1908. — Académie des Sciences, 1909.

MARAGLIANO. — Congrès de Méd., Bordeaux, 1895. — Gaz. méd., Paris, 1903. — Berlin. Klin. Woch., 1906.

MARMOREK. — Société de Biologie, 1903.

MASSARY et VEIL. — Gaz. méd. des Hôp. Paris, 1907.

MASSOL. — Rev. méd. de la Suisse romande, mars 1908.

MENDEZ. — Rev. de la Soc. méd. Argent., 1897.

METTETAL. — Arch. de Méd. des Enfants, 1900.

MEYER. — Med. Record, février 1907.

MEYNERT. — XXVII[e] Congrès allemand de Méd. int., 1910.

MITILESCU. — Deut. med. Woch., 1902, et sept. 1906.

MŒLLER. — Münch. med. Woch., 1908.

MOLLINIER. — Société de Biologie, 1908.

MONDIELLI. — Thèse, Lyon, 1898.

MONGOUR. — Gaz. hebdom. des sciences méd., Bordeaux, août 1909.

MORO. — Münch. med. Woch., janvier et février 1908.

MOUSSU. — Bulletin de la Soc. centr. de Méd. vétérin., décembre 1908.

MULLER. — Deut. med. Woch., août 1897.

MULLIE. — Annales de Méd. vétérin., avril 1905.

MUNZER. — Prag. med. Woch., mars 1903.

N

NATTAN-LARRIER. — Société de Biologie, janvier 1904.

NENCKY (Von), MACZENSKY (Von) et LOGUCKI (Von). — Therap. Woch., 1896.

NOCARD. — Gaz. méd. Paris, 1891. — Annales Institut Pasteur, 1892-1895.

NOURNEY. — Deut. med. Zeit., 1904.

O

OLMER et TERRAS. — Presse médicale, septembre 1907.

ORTEGA MOREJON — Congrès internat. antituberc., Barcelone, 1910.

OSTROWSKY. — In analyse Revue Tuberculose, 1905.

P

PALLARD. — Province médicale, décembre 1907.

PALMER. — Journ. of comparat. med. and vétérin. arch. 1902.

PAQUIN. — Journ. of the Amer. med. Assoc., mars 1895.

PANIZZA. — La Clinica veterinaria, 1908.

PARKOW. — Central. f. Gynœk., 1907.

PÉAN. — Semaine médicale, 1890.

PETIT. — Revue de la Tuberculose, juillet 1897.

PETRUSCHKY. — Berl. Klin. Woch., 1899 et 1904.

PETRUWSKY. — Zeitsch. f. Hygiene, avril 1895.

PHILIPPI. — XXVII[e] Congr. all. de Méd. interne, 1910.

PIRKETT (Von). — Berlin. Klin. Woch., mai 1907.

POISSENOT. — Thèse Paris, juillet 1904.

PONCET. — Lyon médical, février 1891.

POULARD. — Progrès médical, décembre 1907.

PRAUTOIS. — Thèse Nancy, 1891.

PRIOR. — Münch. med. Woch., 1891.

R

Raw. — Tuberculosis, août 1909, n° 4.

Rembold. — Zeitsch. für Hygiene. 1897.

Rémond. — Semaine médicale, 1890.

Rennert. — Berlin. Klin. Woch., 1905.

Rénon. — Société de Biologie, nov. 1897. — Soc. d'études contre la Tub., 1908. — Journal des Praticiens, 1909.

Richardière et Mousson. — In article Marcel Nathan. Revue Tuberculose, 1904.

Richet et Héricourt. — Société de Biologie, 15 nov. 1890.

Robin. — Thérapeutique appliquée. fasc. 8, p. 331.

Rodiguer. — Thèse, Paris, mai 1905.

Rœmer. — Münch. med. Woch., 1891.

Rœmisch. — Münch. med. Woch., 1908.

Romme. — Presse médicale, avril 1897 et juin 1907.

Roppen. — Beitr. z. Klin. d. Tub., 1903.

Rosenbach. — Deutsch. med. Woch., 1891.

Rosenfeld. — Deutsch. med. Woch., 1891.

Rotschild. — Zeitsch. f. Tuberk., 1908.

Roux et Mentchnikoff. — Annales Institut Pasteur, 1891.

Ruck (Von). — New-York, med. Journ., février 1895.

Rumpf. — Deut. med. Woch., 1890.

Russ. — Bulletin médical, mars 1909.

S

Sabourin. — Des embolies bronchiques tuberculeuses. 1906.

Sahli Hermann. — Le traitement par la tuberculine, 1901. — Korrespond. f. Schweiz. Aerzte, 1906.

Salomomsen. — Soc. méd. de Copenhague, 1890.

Scharrewsky. — Recueil de méd. vétérin. Varsovie 1896.

Scheider. — In article Marcel Nathan. Revue Tuberculose 1904.

Schick. — Münch. med. Woch. 1908.

Schlossmann. — XXVII[e] Congrès allem. de Méd. int.. 1910.

Scholler. — Zeitsch. f. Augenheil, juin 1904.

Schroeder. — Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 1906.

Schule. — Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 1903.

Schwann. — Deut. med. Woch., 1891.

Schweinitz. — Philadelphia Medical News, décembre 1894.

Secchi. — Riforma medica, 1893.

Semnola. — Intern. Klin. Rundschau, 1891.

Senator. — Berl. Klin. Woch., 1890.

Sicard et Descomps. — Soc. méd. Hôpitaux de Paris, juin 1907.

Slawyck. — Deut. med. Woch., juillet 1897.

Sobotta. — Versamml. d. Tuberk. Aezrte, Berlin, nov. 1903.

Solles. — Journ. de Méd. de Bordeaux, mai 1897.

Spengler. — Traitement par la tuberculine, Davos, 1897. — Deustch. med. Woch., 1905.

Spiegel. — Münch. med. Woch., décembre 1897.

Stadelmann. — Deut. med. Woch., février 1908.

Stella (de). — IX[e] Congrès de Méd. française. Paris, 1907.

Stephani. — Congrès français de Méd. interne. Paris, 1907.

Stiller. — Deut. med. Woch., 1891.

Stintzing. — Münch. med. Woch., 1891.

Strauss. — La Tuberculose et son bacille. Paris, 1895.

Stubbe. — Annales de méd. vétérin., avril 1905.

Sydney. — The Ophtalmoscope, décembre 1907.

T

Taylor. — Medecine (Détroit), octobre 1897.

Teissier. — Archives de Méd. expérim. et d'Anat. path., novembre 1897.

Trousseau. — Clinique ophtalmologique, janvier 1908.

Trudeau. — N.-York. med. Record., juin 1894 et 1904.

Turban. — Revue générale de la Tuberculose (in article Guinard), 1902.

V

Vallée. — Annales Institut Pasteur, sept. 1904. — Rev. de Méd. vétérin., 1905. — Acad. des Sciences, 1907 et 1908.

Van Durme et Stocki. — Presse médicale, 1908.

Vaquier. — La tuberculine R chez les enfants.

Variot. — Journal de clin. et de thérap. infant., mars 1896.

Verdes (José). — Revue intern. de la Tub., octobre 1909.

Verneuil. — Union médicale, 1891.

Vesely. — In thèse Mondielli, Lyon, 1898.

Virchow. — Semaine médicale, 1891.

Vitaker. — Journ. amer. med. Assoc., nov. 1897.

Vitrac. — Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux, 1909, p. 146.

W

Wahlen. — Société de Biologie, janvier et février 1904.

Wassermann et Bruck. — Deut. med. Woch., 1905.

Weigert. — Thèse, Lyon, 1902.

Weil. — Münch. med. Woch., février 1907.

Werner. — Deut. med. Woch., 1897.

Westphalen. — Saint-Peterburger med. Woch., 1891.

Weyl. — In thèse Mondielli, Lyon, 1898.

Williams. — Bost. med. a surg. Journ., juillet 1897.

Wolf. — Deut. med. Woch. 1890 et Stuttgart, sept. 1906.

Wolf-Essner. — Ophtalmo-réaction, Wurtzbourg, 1908.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction 13

CHAPITRE PREMIER

Historique 17
La découverte de Koch et ses conclusions 17
Les précurseurs de Koch 21
Les premiers résultats de la tuberculinothérapie 24
Les premiers résultats de la tuberculine dans le diagnostic 28
Les autres tuberculines de Koch 33
Les nouvelles tuberculines. — Leurs résultats, 1897-1905 37
Le Congrès international de 1905 42
Principes du traitement de Denys 42
Jaquerod et la tuberculine de Koch 43
Théories d'Auclair et d'Armand Delille 46
Tuberculine de Béraneck 47
Les nouveaux procédés de diagnostic ; — leurs résultats, 1905-1911 47
La tuberculinothérapie, 1905-1911 54

Chapitre II

Pages

Les tuberculines 59
Tuberculine primitive de Koch 59
Nouvelles tuberculines de Koch..... 61
Tuberculines TA., TO., TR..... 62
Tuberculine BE..... 64
Tuberculine de Hunter et Cheyne..... 64
Tuberculine de Klebs..... 65
Oxytuberculine de Hirschfelder..... 66
Tuberculines de Weyl, Vesely, Bernheim..... 68
Tuberculines de Maragliano, Schweinitz et Dorset.. 69
Tuberculine de Behring..... 70
Tuberculines d'Arloing et Guinard..... 71
Nucléine de Wahlen..... 71
Tuberculines de Spengler..... 72
Extraits tuberculeux d'Auclair..... 73
Tuberculine de Denys..... 73
Tuberculine de Jacobs..... 75
Tuberculines de Haentjens, Rotschild, Krause..... 76
Tuberculine de Béraneck..... 77
Action spécifique de la tuberculine..... 80

Chapitre III

Les procédés de diagnostic par la tuberculine..... 83
Sous-cuti-réaction..... 83
Tuberculine-réaction de Marmorek..... 87

Pages

Tuberculine-réaction de Nattan-Larrier 87
Ophtalmo-réaction 88
Cuti-réaction 91
Percuti-réaction de Morro. — Cuti-réaction de Lautier 93
Intra-dermo-réaction 94

CHAPITRE IV

La tuberculinothérapie 101
De la tuberculine à employer 101
Théories d'action thérapeutique de la tuberculine .. 102
Action locale 103
Action générale 104
A quelle théorie nous rallier ? 105
Notre méthode de traitement 107
Les solutions de tuberculine employées 110
Progression des doses 111
La durée du traitement 112
Les injections sous-cutanées 113
Quelques règles du traitement 114
Que demanderons-nous à la tuberculinothérapie ? .. 116
Les avantages espérés. — Statistiques 119
Nos observations 124
Tuberculine dans la tuberculose pulmonaire à la période de germination 127
Tuberculine dans la période de conglomération 143
Tuberculine dans le second degré 146
Tuberculine dans la troisième période 156

Pages

Tuberculine chez des emphysémateux considérés comme tuberculeux 159
Tuberculine dans certaines formes hémoptoïques.... 161
Tuberculine pendant la menstruation..... 165
Tuberculine pendant la grossesse..... 167
Tuberculine dans un cas de phtisie compliquée de cystite et de néphrite bacillaire..... 170
Tuberculine dans un cas de phtisie compliquée d'œdème pulmonaire aigu..... 172
Tuberculine dans un cas de pleuro-pneumonie tuberculeuse dite de Sabourin..... 174
Conclusions 179
Bibliographie 185

Nantes. — Imp. A. DUGAS, 5, quai Cassard.